DIE PROLAKTIN-, HCG- UND HPL-SEKRETION IN DER NORMAL-SCHWANGERSCHAFT UND IN 9 SCHWANGERSCHAFTEN NACH HYPERPROLAKTINÄMISCHER AMENORRHOE

Johann Huber

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549006_0042

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN
Direktor : Prof. Dr. J. Zander

DIE PROLAKTIN-, HCG- und HPL-SEKRETION IN DER NORMAL-SCHWANGERSCHAFT UND IN 9 SCHWANGERSCHAFTEN NACH HYPERPROLAKTINÄMISCHER AMENORRHOE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Johann Huber
aus München

München 1978

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München

1. Berichterstatter : Prof. Dr. K. Holzmann
2. Berichterstatter : Prof. Dr. J. Zander

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 28.11.1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

In Dankbarkeit meinen Eltern
und meiner Großmutter gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	ZIEL- UND PROBLEMSTELLUNG	1
2.	ALLGEMEINER TEIL	3
2.1	Chemie und Physiologie des Prolaktins (hPRL)	3
2.2	Therapie der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe mit CB 154 - Fa. Sandoz	4
2.3	Chemie und Physiologie von human chorionic gonadotropin (HCG)	5
2.4	Chemie und Physiologie von human placental lactogen (HPL)	6
3.	PATIENTINNEN UND METHODEN	
3.1	Patientinnen	7
3.1.1	Kontrollgruppe der Normalschwangerschaften	7
3.1.2	Patientinnen nach behandelter hyperprolaktinämischer Amenorrhoe	8
3.1.3	Blutentnahme	10
3.2	Methode	
3.2.1	Einführung	11
3.2.2	Grundlagen des Radioimmunassays (RIA)	11
3.3	Hormonbestimmungen	
3.3.1	Markierung von HCG-ß-subunit	13
3.3.1.1	Sephadex-(G 50)-Säule	13

		Seite
3.3.1.2	Pufferlösungen zur Markierung	13
3.3.1.3	Reagentien zur Markierung	14
3.3.1.4	Markierung	14
3.3.2	Durchführung des RIA für HCG-ß	
3.3.2.1	Pufferlösungen und Einzelreagentien	16
3.3.2.2	Ansatzschema des HCG-ß-RIA	17
3.3.2.3	Sensitivität, Spezifität und Richtigkeit	17
3.3.2.4	Berechnung der Hormonkonzentrationen	19
3.3.2.4.1	O- und T-Wert	19
3.3.2.4.2	Mathematische Auswertung	19
3.3.3	human prolactin (hPRL)	
3.3.3.1	Ansatzschema des hPRL-RIA	20
3.3.3.2	hPRL-Standardkurve (MRC 71/222)	21
3.3.4	human placental lactogen (HPL)	22
3.3.4.1	Bereitung der Reagentien	22
3.3.4.2	Ansatzschema des HPL-RIA	22
3.3.4.3	Sensitivität und Kreuzreaktivität	22
4.	ERGEBNISSE	
4.1	Mittelwert und 95 %-Vertrauensbereich der Serumkonzentrationen von hPRL, HCG und HPL in der Normalschwangerschaft und post partum	
4.1.1	human placental lactogen (HPL)	
4.1.1.1	HPL während der Schwangerschaft	23
4.1.1.2	HPL post partum	24
4.1.2	human chorionic gonadotropin (HCG)	
4.1.2.1	HCG während der Schwangerschaft	25
4.1.2.2	HCG post partum	27

		Seite
4.1.3	human prolactin (hPRL)	
4.1.3.1	hPRL in der Schwangerschaft	27
4.1.3.2	hPRL post partum	29
4.2	Verläufe der Serumkonzentrationen von HPL, HCG und hPRL während der Schwangerschaft und post partum bei normoprolaktinämischen Patientinnen (N=10)	
4.2.1	HPL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum	29
4.2.2	HCG-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum	30
4.2.3	hPRL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum	30
4.2.4	Graphische Darstellung der Verläufe von HPL, HCG und hPRL während der Normalschwangerschaft und post partum (N=10)	32
4.3	Verläufe der Serumkonzentrationen von HPL, HCG und hPRL während der Schwangerschaft und post partum bei 9 Patientinnen nach behandelter hyperprolaktinämischer Amenorrhoe	
4.3.1	HPL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum	37
4.3.2	HCG-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum	38
4.3.3	hPRL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum	38
4.3.4	Graphische Darstellung der Verläufe von HPL, HCG und hPRL während der Schwangerschaft (N=8) und post partum (N=9)	40

		Seite
4.4	Schwangerschaftsverlauf der Patientinnen aus beiden Vergleichsgruppen	46
4.4.1	Gruppe der Normalschwangerschaften	46
4.4.2	CB 154-Gruppe	46
4.4.3	Ergebnis	47
4.5	Vergleichende Betrachtung der Geburtsdaten in beiden Patientinnengruppen	47
5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	49
6.	ZUSAMMENFASSUNG	57
7.	ANHANG MIT WERTETABELLEN I - XII	59
8.	LITERATURVERZEICHNIS	77

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AK	=	Antikörper
ap	=	ante partum
cpm	=	counts per minute
CB 154	=	2-Br-α-Ergocriptin (Pravidel^{R})
FSH	=	follicle stimulating hormone
h	=	Stunde
HCG	=	human chorionic gonadotropin
HPL	=	human placental lactogen
hPRL	=	human prolactin
hPRL-IF	=	-inhibiting factor
hPRL-RF	=	-releasing factor
HVL	=	Hypophysen-Vorderlappen
IE	=	Internationale Einheit
KG	=	Körpergewicht
LH	=	luteinizing hormone
M	=	Mol, molar
N	=	Fallzahl
pp	=	post partum
s	=	Standardabweichung
SSW	=	Schwangerschaftswoche
STH	=	somatotropin hormone
$\bar{x}$	=	Mittelwert
VK	=	Variationskoeffizient

1. ZIEL- UND PROBLEMSTELLUNG

Erhöhte Prolaktinkonzentrationen im Serum nichtschwangerer Frauen können eine Amenorrhoe verursachen, wobei die Galaktorrhoe in diesem Zusammenhang kein obligates Symptom darstellt.
Die pathophysiologische Grundlage dieser Störung des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regelkreises ist zur Zeit noch unklar.

Einerseits existieren Hinweise für eine direkte Hemmwirkung von Prolaktin auf die Ovarien (BESSER 3, 4), während andererseits mehrere Autoren einen hypothalamischen Angriffspunkt von Prolaktin auf den Sekretionsmechanismus der Gonadotropine für wahrscheinlich halten (BOHNET, 6; BOYAR, 7; RJOSK, 52).

Unabhängig von der Ätiologie solcher Störungen kann man die Prolaktinsekretion durch 2-Brom-alpha-Ergocriptin (Versuchsbezeichnung CB 154, Fa. Sandoz) hemmen und damit eine reguläre Gonadotropinsekretion mit nachfolgenden ovulatorischen Zyklen induzieren. Gleichzeitig wird eine begleitende Galaktorrhoe beseitigt oder zumindest gebessert.

Von verschiedenen Autoren ist der Eintritt einer Schwangerschaft unter der Behandlung der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe beschrieben worden. Über die Prolaktinsekretion in der CB 154-induzierten Gravidität liegen bisher keine Publikationen vor. Weiterhin bleibt offen, ob solche Patientinnen durch eine Schwangerschaft besonders gefährdet sind, wenn der Zyklusstörung ein sogenanntes prolaktinbildendes Hypophysenadenom (Prolaktinom)

zugrunde liegt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es:

1. 2-s-Normbereiche für die Prolaktin-, HCG- und HPL-Serumkonzentrationen in der physiologischen Gravidität zu definieren,

2. den Einfluß einer Schwangerschaft auf die bestehende pathologische Prolaktinsekretion zu untersuchen,

3. eine durch ggf. veränderte Prolaktinkonzentrationen mögliche Beeinflussung der plazentaren HCG- und HPL-Produktion während der Schwangerschaft und post partum zu zeigen,

4. den klinischen Verlauf dieser Schwangerschaften zu beschreiben.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1 Chemie und Physiologie des PROLAKTINS (hPRL)

Prolaktin ist ein einkettiges Proteohormon, aufgebaut von etwa 190 Aminosäuren und 2 oder 3 Disulfidbrücken. Sein Molekulargewicht liegt bei 21 000 (NIALL, 47).

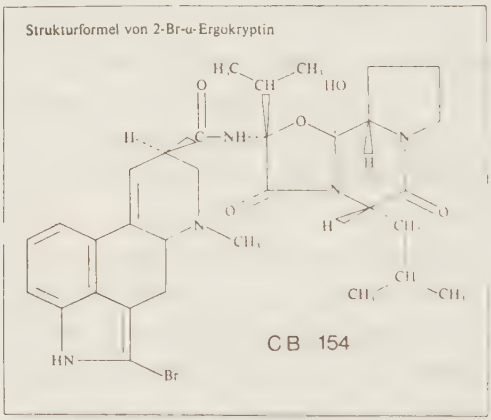
Prolaktin wird von den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) sezerniert (30) und steht ebenso wie die anderen Hypophysenhormone unter der Kontrolle übergeordneter hypothalamischer Zentren.
hPRL-Releasing-Factor (-RF) und hPRL-Inhibitory-Factor (-IF), deren Struktur noch unbekannt ist, gelangen über den hypophysären Pfortaderkreislauf in die prolaktinproduzierenden Zellen des HVL und regulieren die hPRL-Sekretion.

Prolaktin besitzt nach heutigen Erkenntnissen biologische Bedeutung für die Mammo- und Laktogenese, sowie die Galaktopoese post partum (FRIESEN, 23; PORTER, 50; TURKINGTON, 62; TYSON, 64). Inwieweit Wirkungen auf den Salz-Wasser-Haushalt und Stimulation anderer Hormone existieren, ist ungeklärt.

Mit dem Wachstumshormon HGH besteht immunologische Ähnlichkeit und erst die Entwicklung eines spezifischen RIA durch HWANG (35) und LEWIS (42) ermöglicht seit 1971 den quantitativen Nachweis von Prolaktin im Serum.

2.2 Therapie der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe mit CB 154

Der genaue Pathomechanismus der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe ist noch ungeklärt (RJOSK, 52). 2-Brom-α-Ergocriptin (Versuchsbezeichnung CB 154, Fa. Sandoz) hemmt die hPRL-Sekretion im HVL. (FLÜCKIGER, 19) Erhöhte HGH-Spiegel werden ebenfalls gesenkt (66). Mit ausreichender Dosierung wird bei Hyperprolaktinämie die Normalisierung der Prolaktinsekretion erreicht.
In der Regel treten wieder ovulatorische Zyklen auf.



Bei positivem Schwangerschaftstest muß wegen fehlender Informationen über eventuelle teratogene Einflüsse CB 154 sofort abgesetzt werden.

2.3. Chemie und Physiologie von HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN (HCG)

Human chorionic gonadotropin setzt sich als Glykoproteid aus Aminosäuren und einem Kohlenhydratanteil von etwa 30 % zusammen. Seine Produktion in der Plazenta ist nach SAXENA (55) anfangs im Zytotrophoblasten und später im Synzytiotrophoblasten anzunehmen. Das Hormon ist von α- und ß-Untereinheiten (subunits) aufgebaut und sein Molekulargewicht liegt nach CANFIELD (13) bei 46 000.

Chemische Struktur und biologische Wirkung ähneln sehr dem LH und erklären damit auch dessen immunologische Verwandtschaft.

Die physiologische Bedeutung von HCG während der ersten Schwangerschaftswochen ist in der Erhaltung des corpus luteum zu sehen, das die Oestrogen- und Progesteronbildung aufrechterhält und das Eintreten der Menstruationsblutung verhindert. Weitere Wirkungen sind wahrscheinlich die Beeinflussung der fetalen Gonadendifferenzierung und der Steroidproduktion in der fetalen Nebennierenrinde. Die direkte Stimulation von Interstitiumzellen in Hoden und Ovar scheint gesichert (BRODY, 10). Nicht gelöst wurde bisher die Frage nach dem Regulationsmechanismus der HCG-Synthese.

Mit der sehr empfindlichen und spezifischen Methode der radioimmunologischen Bestimmung der HCG-ß-Untereinheit gelingt der HCG-Nachweis bereits am 8. Tag post conceptionem. Während der ersten 12 Schwangerschaftswochen kommt es zu einem steilen Anstieg der Serumkonzentration, gefolgt von einem Abfall bis zur 20. SSW.

2.4 Chemie und Physiologie von HUMAN PLACENTAL LACTOGEN (HPL)

Im Jahre 1961 isolierten ITO und HIGASHI erstmals HPL aus der menschlichen Plazenta (36). JOSIMOVICH und MC LAREN (39) bestätigten 1962 den plazentaren Ursprung des Hormons. Im Synzytiotrophoblasten, der Bildungsstätte des Hormons, werden in der Spätschwangerschaft 1 - 2 g HPL/die synthetisiert (22). Somit ist HPL das mengenmäßig bedeutendste Hormon während des letzten Drittels der Schwangerschaft.
190 Aminosäuren mit 2 innermolekularen Disulfidbrücken bilden eine Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von 21 600 (LI, 44).

Die physiologische Bedeutung des Hormons ist noch unklar. Jedoch ist ein Einfluß auf die Stoffwechselfunktionen der Schwangeren wahrscheinlich. Im Tierversuch konnten Wirkungen auf Wachstum, Mammaentwicklung, Galaktopoese und Gelbkörperbildung nachgewiesen werden (55). Die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen muß noch bewiesen werden. Ähnlich wie HGH besitzt HPL anabole, lipolytische und insulinogene Eigenschaften (54, 55, 59, 60).

HPL ist ab der 7. SSW im Serum nachweisbar. Die Konzentrationen steigen während der Schwangerschaft kontinuierlich an und erreichen ab der 36. SSW Werte zwischen 4 - 8 γg/ml.

3. PATIENTINNEN UND METHODE

3.1 Patientinnen

In der Ambulanz der I. Univ.-Frauenklinik München wurden im Zeitraum von April 1975 bis März 1977 bei 330 schwangeren Patientinnen der 5. - 42. SSW Blutproben entnommen. Bedingung war, daß die Schwangerschaften in endokrinologischer und klinischer Hinsicht normal verliefen und die Blutentnahme mit ausdrücklichem Einverständnis der Patientin erfolgen konnte. Von diesen Patientinnen wurden die Serumkonzentrationen an hPRL, HPL und HCG bestimmt.
9 Patientinnen nach Behandlung einer hyperprolaktinämischen Amenorrhoe wurden in gleicher Weise untersucht.

3.1.1 Kontrollgruppe der Normalschwangerschaften

Zur Ermittlung normaler longitudinaler Hormonverläufe während der gesamten Schwangerschaft, stellten sich die in Tabelle 1 aufgeführten Patientinnen zur Verfügung. Sie bilden somit das Kontrollkollektiv, das mit der Gruppe der Patientinnen, die nach Behandlung einer hyperprolaktinämischen Amenorrhoe mit CB 154 schwanger geworden waren, verglichen wurde.

Die Blutentnahme erfolgte in 14-tägigen Abständen.

Tabelle 1

Anamnestische Daten der Patientinnen aus der Vergleichsgruppe der Normalschwangerschaften

Name	Alter (Jahre)	Para	Menarche (Jahre)	Cyclus (Tage)	Blutung (Tage)
B.H.	30	I	14	28	5
B.T.	29	I	13	35	7
C.L.	25	I	14	30	5
H.C.	24	II	12	28-34	3-5
H.R.	33	II	15	26	4-5
H.W.	30	I	13	24	5
K.B.	29	II	15	27-29	5
K.H.	32	I	14	28-30	5
P.B.	30	IV	15	27-29	5
S.E.	37	I	10	28-30	3-5

Im Hinblick auf das Alter der hyperprolaktinämischen Patientinnen mit Kinderwunsch, häufig über 30 Jahre, war versucht worden, für die Gruppe der Normalschwangerschaften bevorzugt Probandinnen in derselben Altersstufe zu gewinnen.

3.1.2 Patientinnen nach behandelter hyperprolaktinämischer Amenorrhoe

Bei 9 Patientinnen kam es nach unterschiedlich langer Prolaktinsuppression mit CB 154 zur Konzeption (RJOSK, 52). Nach Feststellung der Schwangerschaft (positiver HCG-Befund) wurde CB 154 sofort abgesetzt. Die Patientinnen kamen ab diesem Zeitpunkt regelmäßig alle 14 Tage zur klinischen und endokrinologischen Untersuchung in die Klinik.

Tabelle 2 zeigt die anamnestischen Daten der Patientinnen sowie die hPRL-Konzentrationen vor der Behandlung mit CB 154.

Tabelle 2

Anamnestische Daten der Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe

Anzahl der Geburten, Pubarche, Dauer der Amenorrhoe, Galaktorrhoe, hPRL-Serum-Konzentrationen vor CB 154-Applikation, radiologischer sella turcica - Befund (N = normale sella, V = vergrößerte sella turcica)

Name	Alter (Jahre)	Para	Pubarche (Alter)	Dauer der Amenorrhoe (Jahre)	Galaktorrhoe	hPRL (µE/ml)	sella turcica
G. T.	29	I	14	1	+	980	N
H. M.	27	I	12	4	+	2 410	N
K. B.	33	I	13	3	-	12 630	V
M. E.	25	I	11	1	+	3 500	V
M. I.	36	II	13	8	+	2 000	N
N. M.	31	I	14	11	+	1 890	N
P. B.	25	I	12	5	+	2 960	V
R. M.	40	I	17	14	+	1 140	N
S. E.	38	II	12	2	+	1 200	N

3.1.3 Blutentnahme

Normalerweise wurden aus einer Armvene 6 ml Nativblut entnommen, nach 1 Stunde zentrifugiert, das Serum in Plastikröhrchen einpipettiert und bei -20°C eingefroren. Die Blutabnahmen waren nicht an eine bestimmte Tageszeit gebunden, da weder HPL noch HCG auffällige zirkadiane Konzentrationsunterschiede zeigen (49, 27). BOYAR (8) beschreibt eine erhöhte hPRL-Sekretion während der Schlafphasen. 1 Stunde nach Schlafende haben sich die hPRL-Konzentrationen wieder auf das normale Tagesniveau eingependelt.

Während vaginaler Geburten oder notwendiger sectiones caesareae wurden nach einem festen Zeitplan Blutproben aus Braun´schen Flügelkanülen aspiriert.

Zeitplan: 1^h ap - partus - $10'$ - 1^h - 4^h - 24^h pp

Allerdings mußten bei jeder Blutentnahme die ersten 2 ml Mischblut (Infusionslösung + Venenblut) verworfen werden.
Aus der an beiden offenen Enden mit Klemmen gesicherten Nabelschnur erfolgte die getrennte Entnahme von Arterien- und Venenblut. Im Wochenbett konnte in zweitägigem Abstand Blut wieder direkt aus der Armvene gewonnen werden.

3.2 Methode

3.2.1 Einführung

Die radioimmunologische Bestimmung von Proteohormonen beruht im Prinzip auf der 1960 von YALOW und BERSON (68) zur Insulinbestimmung im Blut entwickelten Methode, in der die hohe Spezifität immunologischer Methoden mit der großen Empfindlichkeit radiochemischer Arbeitsweisen kombiniert wurde.
Auf diese Weise können Hormone mit Serumkonzentrationen im Nano- bzw. Picogrammbereich quantitativ bestimmt werden.

3.2.2 Grundlagen des Radioimmunassay (RIA)

Im RIA wird die Bindung des zu messenden Antigens an einen spezifischen Antikörper durch die Anwesenheit von radioaktiv markiertem Antigen ("Tracer") kompetitiv gehemmt. Nach dem Massenwirkungsgesetz verringern dabei steigende Konzentrationen unmarkierten Antigens den Anteil des am spezifischen Antikörper gebundenen Tracers. Voraussetzung dafür ist ein gleichartiges Verhalten von markiertem und unmarkiertem Antigen gegenüber dem Antikörper. Aufgrund seiner hohen Affinität zu Tyrosin läßt sich ^{125}J zur radioaktiven Markierung leicht in ein Proteinmolekül einbauen. Es eignet sich damit hervorragend zur Herstellung des "Tracers" (GREENWOOD, 28). Ein spezifischer Antikörper kann z.B. durch Sensibilisierung von Kaninchen mit dem menschlichen Antigen gewonnen werden (JAFFE und BEHRMANN, 38).
Zur Trennung von antikörpergebundenem und freiem Hormon wird in der Hormonanalytik die sogenannte "Doppelantikörpermethode"

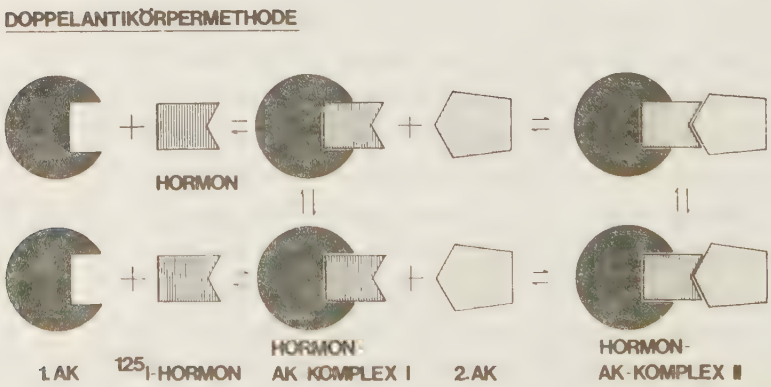
(HALES, 29; MORGAN, 46) bevorzugt angewandt. Nach Zugabe des spezifischen 1. Antikörpers und des unspezifischen 2. Antikörpers kommt es zur Bildung eines Hormon-AK 1-AK 2-Komplexes, der durch Zentrifugation abgetrennt wird. Die im Präzipitat nach Abdekantieren des Überstandes verbliebene Radioaktivität wird mit einem γ-Zähler gemessen.

Eine vertiefende Einführung in die Methode des RIA geben JAFFE und BEHRMANN (38).

Die eingesetzten Substanzen sowie die praktische Durchführung des RIA werden am Beispiel des HCG-ß-Radioimmunassay im einzelnen beschrieben.

Das Prinzip des RIA ist in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

Abbildung 2: Prinzip des RIA ("Doppelantikörpermethode")



3.3. HORMONBESTIMMUNGEN

Die Bestimmung von hPRL, HCG und HPL erfolgte radioimmunologisch nach der Doppelantikörpermethode. Am Beispiel des HCG-ß-RIA wird die praktische Durchführung im einzelnen beschrieben.

3.3.1 Markierung von HCG-ß-subunit

Zur Herstellung des Tracers wurden folgende Materialien verwendet:

3.3.1.1 Sephadex-(G 50)-Säule

2 g Sephadex-G 50 (Fa. PHARMACIA, Uppsala, Schweden) wurden mit 30 ml 0.07 M-Veronalpuffer versetzt. Nach 2 bis 3 Stunden wurde die gelartige Lösung in eine sorgfältig gereinigte Glassäule eingefüllt. Die Säule wurde mit 1 ml 0.07 M-Veronalpuffer, worin 30 mg Albumin gelöst waren, gesättigt. Vor Gebrauch wurde die Säule mit 20 ml 0.07 M-Veronalpuffer nachgewaschen.

3.3.1.2 Pufferlösungen zur Markierung

Phosphatpuffer nach Sörensen (0.5M)

Lösung A: 6.81 g KH_2PO_4 in 100 ml dest. H_2O

Lösung B: 44.50 g $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ in 500 ml dest. H_2O

Unter laufender Kontrolle mit dem pH-Meter wird solange Lösung A zur Lösung B gegeben, bis ein pH von 7.5 erreicht ist.

Phosphatpuffer (0.5 M) mit 2 % Rinderalbumin

In oben bereitetem Puffer wird die berechnete Menge Rinderalbumin (Behringwerke) gelöst.

Natrium-Veronal-Puffer

0.1 M : 20.6 g Na-Veronal in 1 000 ml dest. H_2O
0.07 M : 350 ml 0.1 M-Veronalpuffer + 150 ml dest. H_2O

3.3.1.3 Reagentien zur Markierung

a) Na-^{125}J der Firma Hoechst (2 mCi)

b) 100 mg Cloramin-Trihydrat (Merck) in 10 ml Phosphatpuffer (0.05 M)

c) 100 mg Natriumdisulfid (Merck) in 10 ml Phosphatpuffer (0.05 M)

d) 50 µg lyophilisiertes HCG-ß (Serono) in 0.1 ml Phosphatpuffer (0.01 M)

e) 20 mg Rinderalbumin (Behringwerke) in 1.0 ml Phosphatpuffer (0.05 M)

3.3.1.4 Markierung

In ein konisches Eppendorf-Reaktionsgefäß werden folgende Lösungen einpipettiert:

20	µl der HCG-ß-Lösung
20	µl der Chloramin-T-Lösung
200	µl einer 2 %-igen Albuminlösung
2	mCi Na-^{125}J in 20 µl 0.01 M-Phosphatpuffer

50 µl der Natriumdisulfidlösung

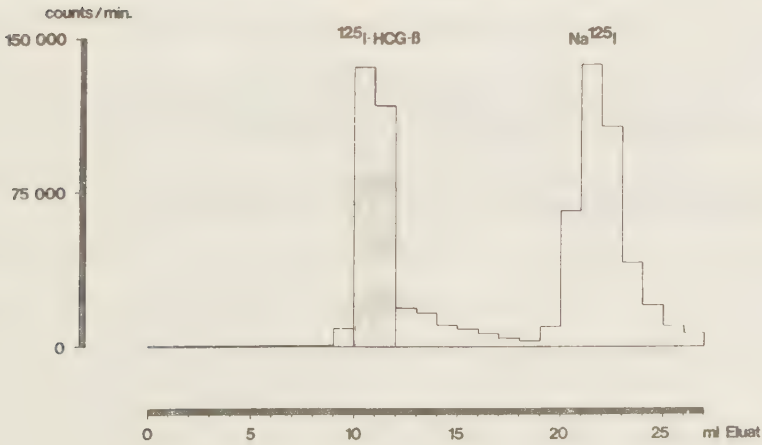
Zwischen der Zugabe von Chloramin-T und Na-Disulfid liegt die exakt gestoppte Reaktionszeit von 1 Minute.

Der vollständige Inhalt des Reaktionsgefäßes wird mit einer Glaskapillare auf die vorbereitete Sephadex-G 50-Säule aufgebracht und nach vollständiger Resorption mit 20 ml 0.07 M-Veronalpuffer nachgespült. Bereits vorher wurde die Säule mit Albumin abgesättigt (siehe 3.3.1.2). Hierdurch soll die Jodierung des Sephadex-G 50 vermieden werden. An der Säule erfolgt die Trennung des markierten Hormons von den freien Jodid-Ionen. Das Eluat wird in Fraktionen zu 1 ml - Portionen aufgefangen. In das 8. bis 12. Röhrchen wird je 1 ml einer 5 %-igen Rinderalbuminlösung einpipettiert, da hier erfahrungsgemäß der Aktivitätsgipfel des markierten Hormons gemessen wird. Der zweite Aktivitätsgipfel, bedingt durch das gebildete Na-^{125}J-Salz, folgt meist im 19. bis 23. Röhrchen.

Die Fraktionen mit der höchsten Aktivität innerhalb des Hormonpeaks werden als Tracer im RIA eingesetzt. Hierzu wird das konzentrierte Eluat mit 0.01 M - Phosphatpuffer soweit verdünnt, daß 15 - 20 000 cpm/0.1 ml gemessen werden.

Eine Rechromatographie des Tracers an der Sephadex-G 50-Säule erwies sich nach unseren Erfahrungen als überflüssig.

Elutionsprofil der ^{125}I-HCG-β-Markierung



3.3.2 Durchführung des RIA für HCG-ß

HCG-ß-Antigen, Kaninchen-Anti-HCG-ß (1. AK) und der Standard (Charge WS 90-4002) wurden von der Firma SERONO, Rom - bezogen.

3.3.2.1 Pufferlösungen und Einzelreagentien

Puffer 1:

0.01 M-Phosphatpuffer	pH 7,4	500 ml
0.05 M-EDTA-Na_2		18.6 g
pH nach EDTA-Zugabe wieder auf 7,4 einstellen		
Normal-Kaninchenserum 1 : 400 - Verd.		1,25 ml

Puffer 2 :

0.01 M-Phosphatpuffer	pH 7,4	500 ml
0.25 % Rinderalbumin		1.25 g
0.05 % NaCl		250 mg

Puffer 3 :

0.01 M-Phosphatpuffer pH 7,4

1. Antikörper

10 µg HCG-ß-AK wurden in 20 ml Puffer 1 gelöst.

Als 2. Antikörper wurde eine Lösung von Anti-Kaninchen-Globulin der Firma WELLCOME, Beckenham, England - in 0.01 M-Phosphatpuffer mit einer Verdünnung 1 : 20 verwendet.

Unmarkiertes Hormon und die Verdünnungen der Standardkurve wurden mit Puffer 2 bereitet.

3.3.2.2 Ansatzschema des HCG-ß-RIA

		PROBE	0-WERT	T-WERT
	1. Antikörper	0.2	0.2	-
	Serum oder Standard	0.2	-	-
	Puffer 2	-	0.2	0.4
1. Tag	2^h-Inkubation bei 37^oC im Trockenschrank			
	Markiertes Hormon (20 000 cpm)	0.1	0.1	0.1
----------	24^h-Inkubation bei Zimmertemperatur			
2. Tag	2. Antikörper	0.2	0.2	0.2
----------	24^h-Inkubation bei Zimmertemperatur			
3. Tag	30' Zentrifugieren bei 5 000 U/min. Absaugen des Überstandes Messung der Aktivität des Rückstandes			

3.3.2.3 Sensitivität, Spezifität und Richtigkeit

Die Sensitivität der Methode lag bei 6 mE/ml ($0 \pm 2s$).

Der VK interassay (Mittelwert 400 mE/ml) betrug 5,4 %, intra-assay 3,4 %.

Der Einsatz von HCG-ß-subunit und eines spezifischen HCG-ß-AK ermöglichte die Bestimmung von HCG in Anwesenheit von LH.

Weder HPL noch Prolaktin zeigten Kreuzreaktivität.

Erst bei sehr hohen Konzentrationen von 100 ng/0.2 ml trat Kreuz-reaktion mit LH (1.65 %) ein.

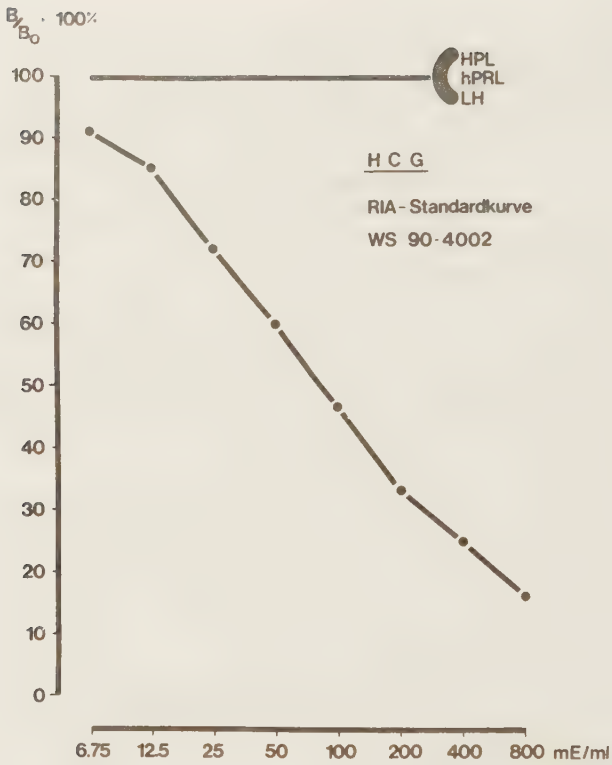


Abb. 5: HCG-ß-Standardkurve (WS 90-4002)

Da der Meßbereich der Methode zwischen 6 und 800 mE/ml (Standardsubstanz WS 90-4002, II. Internationaler Standard) lag, mußten entsprechend der SSW die Seren zur HCG-ß-Bestimmung mit Puffer 2 verdünnt werden:

Verdünnungsschema

5. - 6. 1 : 10	7. - 8. 1 : 100	9. - 13. SSW 1 : 500	
14. - 15. 1 : 100	16. - 30. 1 : 50	31. - 37. 1 : 100	38. - 42. SSW 1 : 50

6. ZUSAMMENFASSUNG

1) Aus 720 Einzelanalysen wurden die Normalbereiche der Prolaktin-, HCG- und HPL-Serumkonzentrationen während der Schwangerschaft ermittelt. Dabei entsprachen die gefundenen HCG- und HPL-Konzentrationen weitgehend den in der Literatur beschriebenen Werten, während unsere Prolaktinverlaufskurve bis zum Vielfachen niedriger als die anderer Autoren lag.

2) Auch mit dem HCG-ß spezifischen RIA ließ sich für den HCG-Verlauf der zweite Peak im Zeitraum der 33. bis 37. SSW nachweisen.

3) Die longitudinalen Verlaufskontrollen von Prolaktin, HCG und HPL in 10 normalen Schwangerschaften erbrachten durchwegs Konzentrationen im ermittelten 2-s-Normbereich.

4) Postpartal imponierte ein signifikanter Prolaktinanstieg nach 1 Stunde. 4 Stunden post partum war die Prolaktinkonzentration dem 10-Minuten-pp-Wert vergleichbar. Die Ursache dieses Peaks ist vermutlich im vorangegangenen Geburtsstreß zu sehen.

5) Die Prolaktinkonzentrationen der 9 Patientinnen lagen teilweise über, teilweise unter dem 2-s-Normbereich. Eine befriedigende Erklärung für die große Variabilität der Prolaktinverläufe kann im Augenblick nicht gegeben werden.

6) Bei den 9 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie fanden sich intra graviditatem normale HCG- und HPL-Konzentrationen.

7) 6 der 9 Patientinnen entwickelten in der Schwangerschaft Ödeme. Ansonsten blieben die Schwangerschaften ohne nennenswerten Befund. Bisher liegen auch keine Hinweise dafür vor, daß Hypophysenprolaktinome durch eine Schwangerschaft in ihrem Wachstum bzw. in ihrer Sekretion stimuliert würden.

8) Sämtliche Kinder der 9 Schwangerschaften nach hyperprolaktinämischer Amenorrhoe waren klinisch unauffällig.

3.3.3.2 hPRL-Standardkurve (MRC 71/222)

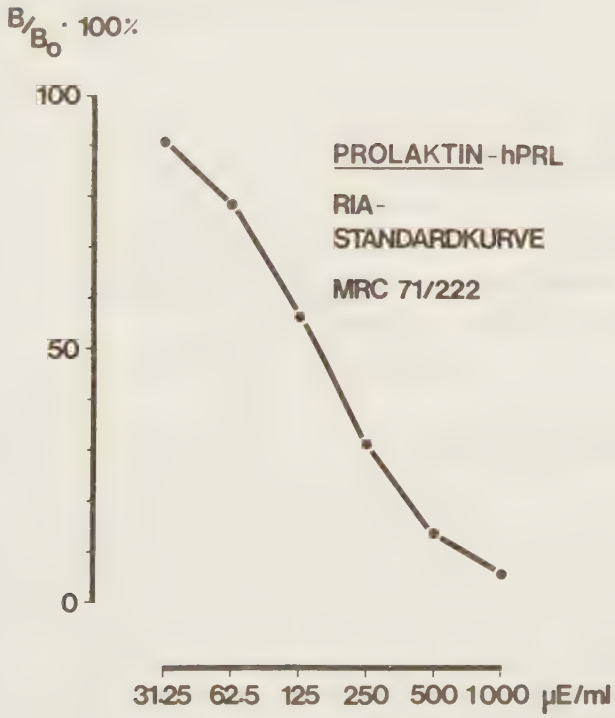


Abb. 6: hPRL-Standardkurve (MRC 71/222)

Je nach vorliegender Prolaktinkonzentration müssen die Seren entsprechend mit Puffer verdünnt werden.

Puffer zur Verdünnung:	1000	ml 0.01 M-Phosphatpuffer
	10	g Rinderalbumin
	3,722	g EDTA-Na_2
	8,766	g NaCl

3.3.4 HUMAN PLACENTAL LACTOGEN - HPL

Die Bestimmung erfolgte nach einem radioimmunologischen Testverfahren ("kit") der Firma PHADEBAS/Uppsala, Schweden. Der Phadebas-Test entspricht weitgehend der 1971 von LETCHWORTH (41) beschriebenen Methode.

3.3.4.1 Bereitung der Reagentien

Die im "kit" gelieferten lyophilisierten Substanzen wurden entsprechend der Vorschrift gelöst. Mit diesen Lösungen konnten HPL-Konzentrationen ab der 7. SSW erfaßt werden.

3.3.4.2 Ansatzschema des HPL-RIA

	PROBE	O-WERT	T-WERT
Serum oder Eichlsg.	0.1	-	-
Antikörper I	0.2	0.2	-
^{125}J-HPL-Tracer	0.2	0.2	0.2
Diluent (Puffer)	-	0.1	0.3
30 ´ (bzw. 60') Inkubation			
Zugabe von 1,0 ml Äthanol oder Isopropanol 2 min. mit 5 000 U/min. zentrifugieren Absaugen des Überstandes Aktivitätsmessung des Rückstandes mit dem γ-Zähler			

3.3.4.3 Sensitivität und Kreuzreaktivität

Der HPL-RIA zeigte keine Kreuzreaktivität zu HCG, hPRL und LH. Als Referenzsubstanz diente eine HPL-Standardpräparation der Firma Phadebas.

Die Empfindlichkeit der Methode lag bei 25 ng/ml ($0 \pm 2s$).
Der VK interassay betrug 6,5 %, intraassay 4,9 %.

4. ERGEBNISSE

4.1 Mittelwert und 95 % - Vertrauensbereich der Serumkonzentration von HPL, HCG und hPRL in der Normalschwangerschaft und post partum

4.1.1 Placentares Lactogen (HPL)

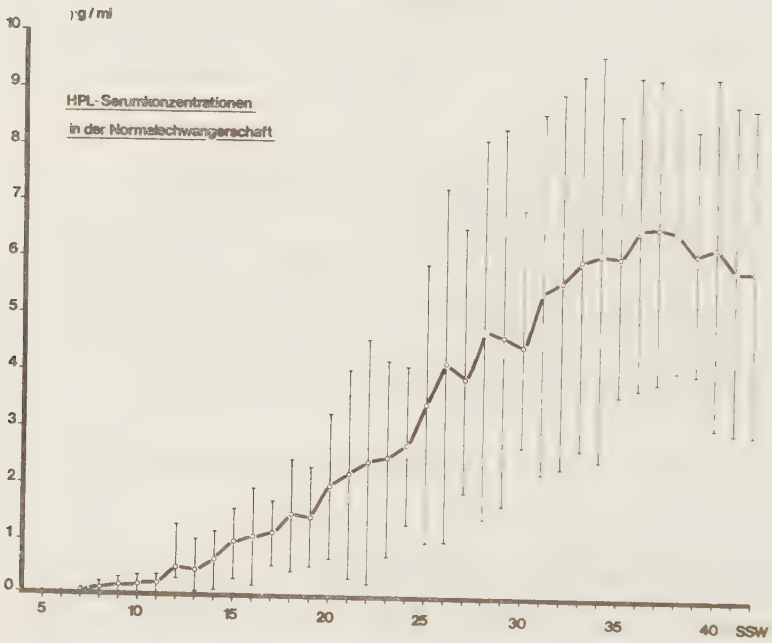
4.1.1.1 HPL während der Schwangerschaft

Aus 807 Einzelseren wurden die Durchschnittswerte für HPL im Serum von der 5. bis 42. SSW ermittelt.

Frühestens in der 7. SSW kann gesichert HPL im Nanogrammbereich nachgewiesen werden. In den folgenden Wochen erfolgt ein kontinuierlicher Anstieg der Serumkonzentration, die in der 15. SSW den Wert von 1 µg/ml überschreitet. Die Kurve erreicht in der 36. SSW mit einem Mittelwert von $6,5 \pm 1,4$ µg/ml ihr Maximum. Für die restlichen Schwangerschaftswochen fanden wir eine leicht abfallende Tendenz im Kurvenverlauf. Die 41. SSW zeigt eine mittlere HPL - Konzentration von $5,8 \pm 1,4$ µg/ml.

Die zugehörigen Werte sind Tabelle I sowie Abbildung 7 zu entnehmen.

Abb. 7: HPL-Serumkonzentrationen (γg/ml) in der Normalschwangerschaft



4.1.1.2 HPL post partum

Bei regulärem Schwangerschaftsverlauf entspricht die Hormonkonzentration kurz vor der Entbindung den Werten der letzten Schwangerschaftstage oder liegt knapp darunter. 10 min. post partum werden etwa noch 60 % der Ausgangskonzentration gemessen und der 1-Stundenwert zeigt Konzentrationen, die unter 1 γg/ml liegen. 4 Stunden pp läßt sich mit der Phadebasmethode kein HPL mehr nachweisen. Somit wird HPL in wenigen Stunden vollständig aus dem mütterlichen Kreislauf eliminiert.

Tabelle I: HPL-Elimination post partum

Zeit	1^h ap	partus	10´pp	1^h pp	4^h pp
2-s-Normbereich (µg HPL/ml Serum)	3,0-8,7	3,0-5,7	1,0-5,3	0-1,0	0

4.1.2 Human Chorionic Gonadotropin (HCG)

4.1.2.1 HCG während der Schwangerschaft

Aus 357 Einzelseren wurden die Durchschnittswerte von HCG im Serum von der 5. bis 41. SSW ermittelt.

In der 5. SSW post menstruationem bzw. der 2./3. SSW post ovulationem beginnt die meßbare HCG-Produktion im Trophoblasten des Implantates. Die HCG-Werte steigen rasch an und erreichen in der 10. SSW ihr Maximum mit etwa 40 000 ± 10 500 mE/ml. Bis zur 14. SSW erfolgt ein gedehnter Abfall und mit der 15./16. SSW ergibt sich ein leicht schwankender horizontaler Kurvenverlauf mit Mittelwerten von 4 000 bis 8 000 ± 3 000 mE/ml. In der 34. bis zur 37. SSW stellt sich ein kleiner Gipfel mit etwa 11 000 mE/ml dar, dessen Bedeutung allerdings unklar bleibt.

Tabelle II und Abbildung 8 + 9 zeigen den Verlauf der HCG-Konzentrationen von der 5. bis zur 41. SSW.

Abb. 8: HCG-Serumkonzentrationen (mE/ml) in der Normalschwangerschaft

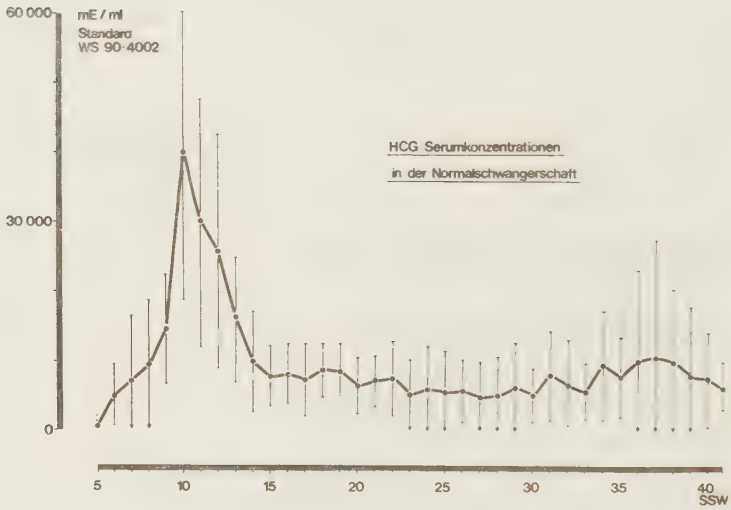
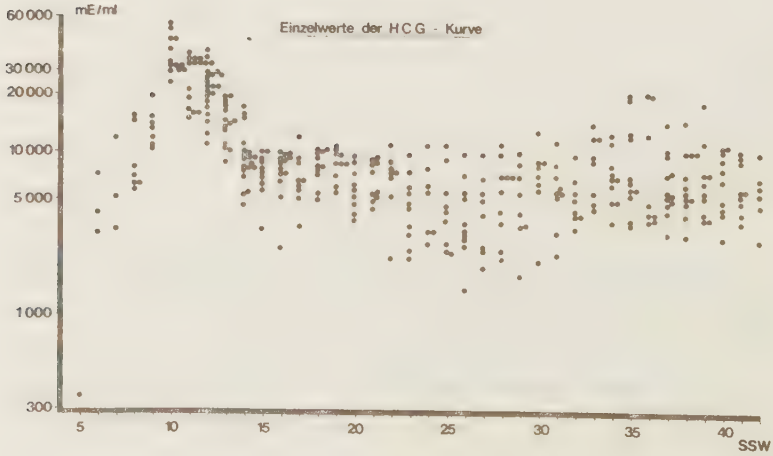


Abb. 9: Einzelwerte der HCG-Kurve



4.1.2.2 HCG post partum

Die HCG-Konzentration während der Entbindung entspricht den Werten der letzten Schwangerschaftstage. Häufig zeigt der 10 Minuten pp gemessene Wert eine geringfügige Erhöhung. Nach einer Stunde liegen noch ca. 85 % meßbares HCG vor und nach 4 Stunden ca. 60 %. Nach 24 Stunden konnten wir noch durchschnittlich 30 % des Ausgangswertes feststellen. Aus diesen Zahlen errechnet sich für die Elimination von HCG eine 1. Halbwertszeit von 4 - 6 Stunden und eine 2. von 24 Stunden. Der weitere und vollständige Abbau erfolgt mit einer 3. Halbwertszeit, deren Gesetzmäßigkeit wir nicht verfolgten.

Tabelle B : HCG-Elimination post partum

Zeit	± 2s-Normbereich (mE/ml)
1h ap	1 395 - 9 274
partus	528 - 9 030
10´pp	1 386 - 9 193
1h pp	1 086 - 7 849
4h pp	500 - 6 116
24h pp	527 - 2 683

4.1.2 Prolaktin (hPRL)

4.1.2.1 hPRL in der Schwangerschaft

Von 716 Einzelseren der 5. bis 41. SSW wurden die Durchschnittswerte ermittelt. Die zugehörigen Werte sind Tabelle III sowie Abbildung 10 zu entnehmen.

Bis zur 11./12. SSW pendeln die Mittelwerte der Serumkonzentrationen im Bereich von 200 - 600 µE/ml.

Etwa ab der 13. SSW folgt ein rascher Anstieg der hPRL-Konzentrationen. In der 15. SSW wird ein Durchschnittswert von 1 000 µE/ml überschritten und in der 19. SSW 2 000 µE/ml erreicht. Werte von 3 000 µE/ml werden ab der 30. SSW gemessen. Während der restlichen SSW liegen die Mittelwerte in einem Intervall, das den Bereich 3 000 - 3 500 ± 2 000 µE/ml umfaßt.

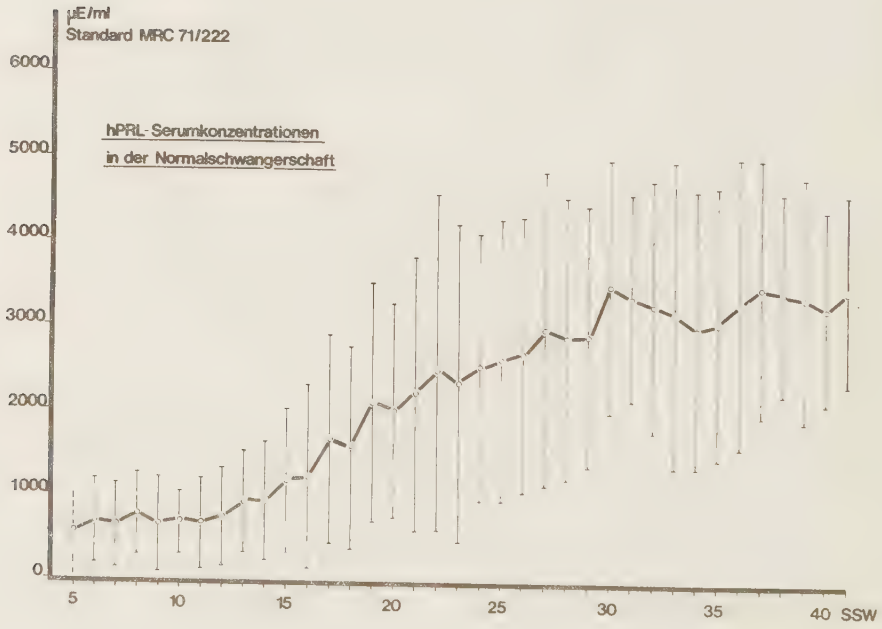


Abb. 10 : hPRL-Serumkonzentrationen (µE/ml) in der Normalschwangerschaft

4.1.2.2 hPRL post partum

Die hPRL-Konzentration während der Entbindung entspricht den Werten der letzten Schwangerschaftstage. Auffällig bleibt der positive peak zwischen den Blutabnahmen 10 min. und 1 Stunde post partum. Im Wilcoxon-Test ($p < 0.05$) ergab sich für diesen Bereich ein signifikanter Anstieg. Im verfolgten Zeitraum (bis zum 7. Tag pp) fallen die hPRL-Werte auf Konzentrationen von 40 - 80 % des 24^h-Wertes pp ab. Unberücksichtigt bei dieser Betrachtung bleibt der eminente hPRL-Anstieg etwa 30 min. jeweils nach dem Stillen. Normalerweise kehrt der reflektorisch ausgelöste Hormonpeak innerhalb von 2 Stunden wieder zu seinem Ausgangswert zurück.

4.2. Verläufe der Serumkonzentrationen von HPL, HCG und hPRL während der Schwangerschaft und post partum bei normoprolaktinämischen Patientinnen (N = 10)

4.2.1 HPL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum

Charakteristisch für jede Schwangere ist eine individuelle HPL-Kurve, die weitgehend parallel dem Verlauf der Mittelwertkurve folgt. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei allen 10 Patientinnen die gemessenen Werte sowohl in der Schwangerschaft als auch post partum stets im ermittelten 2-s-Bereich lagen.

Die Einzelkonzentrationen sind in Wertetabelle X aufgeführt.

4.2.2 HCG-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum

Sämtliche in der Schwangerschaft und post partum gemessenen Werte lagen im 2-s-Normbereich.
(siehe Wertetabelle XI)

4.2.3 hPRL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum

Bei 5 von 10 Patientinnen konnte der Prolaktinverlauf sowohl in der Schwangerschaft als postpartal verfolgt werden. Lediglich am Geburtstermin und post partum konnte bei 5 weiteren Patientinnen Blut abgenommen werden.

Bei 8 von 10 Patientinnen fanden wir einen signifikanten Anstieg ($p < 0.05$) der hPRL-Werte von 10´pp und 1 Stunde pp. Zwei Fälle blieben ohne Veränderung.

Sämtliche Patientinnen zeigten in der SS und post partum Werte im bekannten 2-s-Normbereich.

Bis zum 7. Tag post partum fallen die Prolaktinwerte ab. Nach einer Woche werden Konzentrationen gemessen, die noch 40 - 80 % des 24^h-pp-Wertes erreichen.

Tabelle D und E zeigen die Prolaktinwerte der 10 normoprolaktinämischen Patientinnen im Zeitraum von 1 Stunde ap bis zum 7. Tag post partum.

Tabelle D : Prolaktinwerte (µE/ml Serum) im Zeitraum von 1 Stunde ap bis 24 Stunden pp

Name	1^hap	partus	10´pp	1^hpp	4^hpp	24^hpp
A.He.	1 793	-	3 234	3 795	-	3 000
B.B.	-	4 433	1 866	1 815	1 397	1 804
B.H.	-	-	1 716	2 376	-	2 981
G.B.	5 050	5 150	2 700	4 285	4 571	3 650
H.C.	2 497	-	3 718	7 720	1 500	4 037
H.R.	4 004	3 069	2 266	3 795	3 790	1 770
H.W.	1 670	2 650	1 602	2 016	2 340	1 890
K.H.	1 530	-	1 595	3 564	1 309	3 102
N.A.	2 772	-	-	1 860	3 170	2 827
P.B.	4 670	-	4 048	7 770	3 640	3 730

Tabelle E : hPRL-Konzentrationen im Wochenbett (2. - 7. Tag post partum)

Name	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag pp
A.He.	-	3 052	-	-	-	-
B.B.	-	3 240	-	1 560	-	-
B.H.	-	2 838	-	1 925	-	1 543
G.B.	-	1 991	-	2 480	-	1 584
H.C.	3 120	-	2 794	1 518	-	1 850
H.R.	-	2 079	-	1 726	-	-
H.W.	-	1 272	-	1 332	-	2 365
K.H.	-	3 179	-	1 848	-	2 112
N.A.	-	2 805	-	-	-	-
P.B.	-	3 542	-	1 144	-	3 278

4.2.4 Graphische Darstellung der Verläufe von HPL, HCG und hPRL während der Normalschwangerschaft und post partum (N = 10)

In den Abb. 11 - 20 sind die Verläufe von HPL, HCG und hPRL bei 10 Patientinnen während der Schwangerschaft dargestellt, während die Abb. 21 - 30 den Verlauf post partum zeigen.

Abb. 11 / Pat. B.H.
30 Jahre

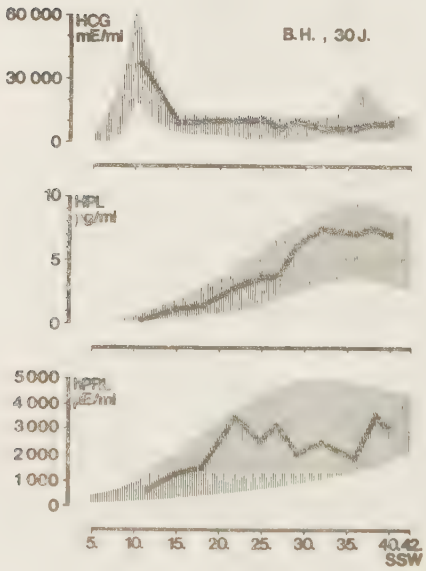


Abb. 12 / Pat. B.T.
29 Jahre

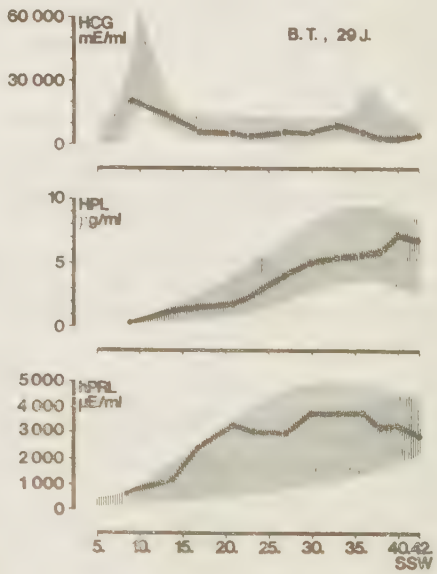


Abb. 13 / Pat. C.L.

25 Jahre

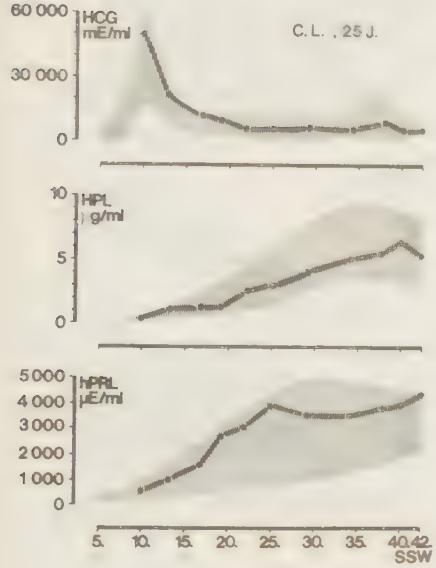


Abb. 14 / Pat. H.C.

24 Jahre

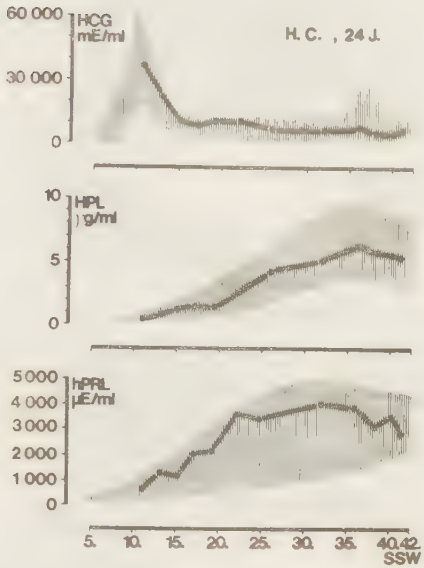


Abb. 15 / Pat. H.R.

33 Jahre

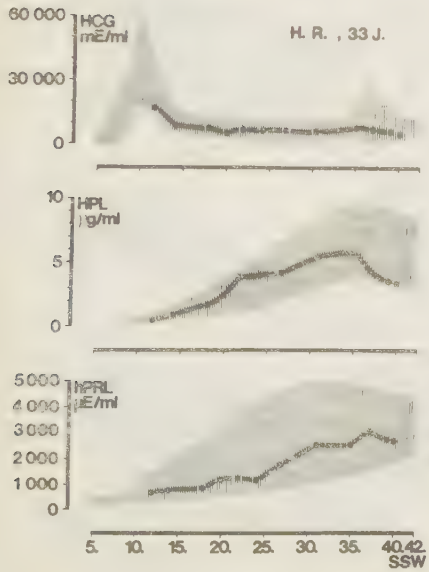


Abb. 16 / Pat. H.W.

30 Jahre

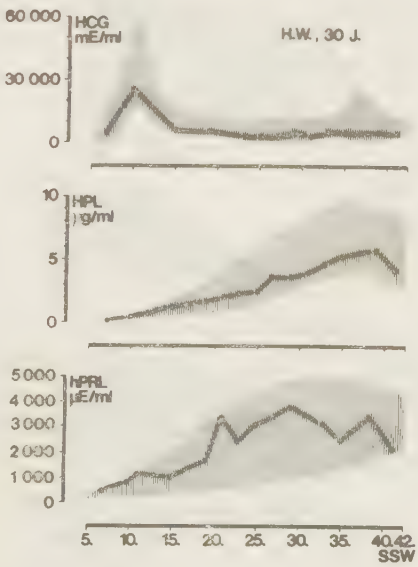


Abb. 17 / Pat. K.B.

29 Jahre

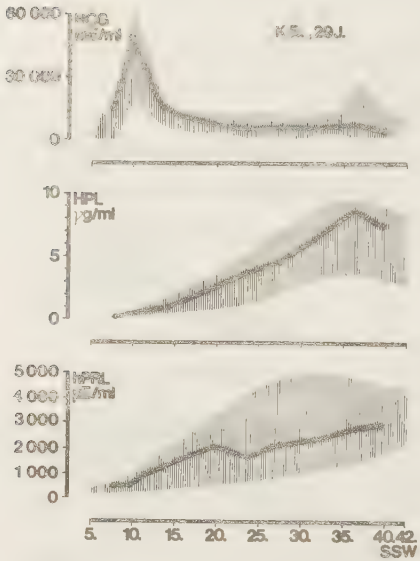


Abb. 18 / Pat. K.H.

32 Jahre

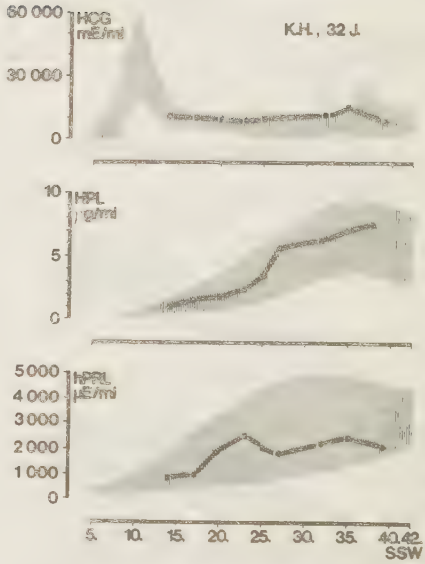


Abb. 19 / Pat. P.B.

30 Jahre

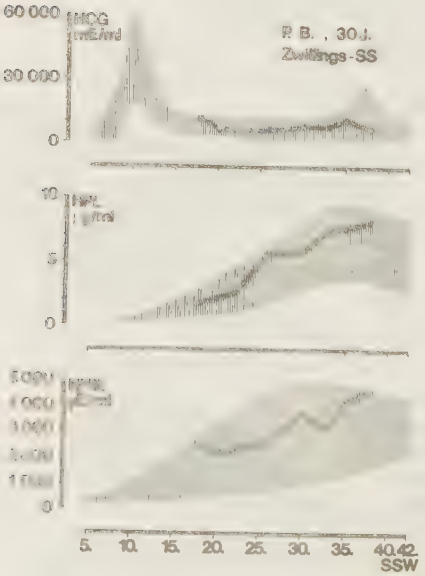


Abb. 20 / Pat. S.E.

37 Jahre

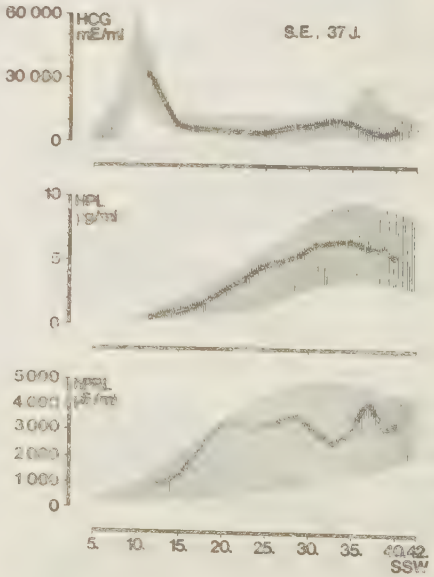


Abb. 21 / Pat. A.H., 27 Jahre

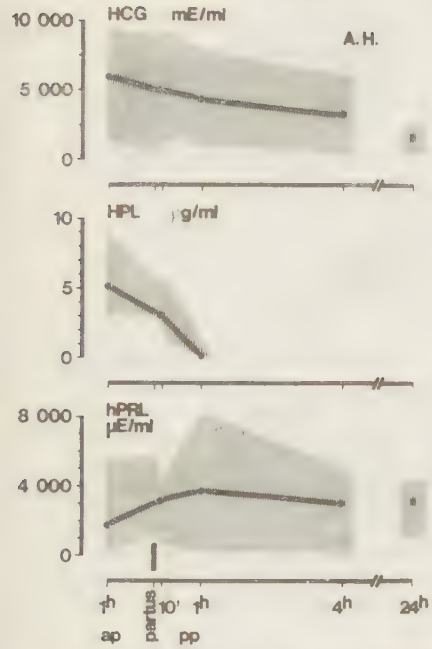


Abb. 22 / Pat. B.B., 33 Jahre

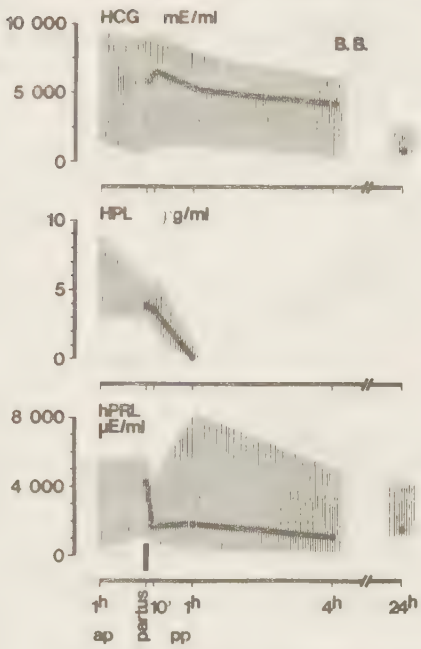


Abb. 23 / Pat. B.H., 30 Jahre

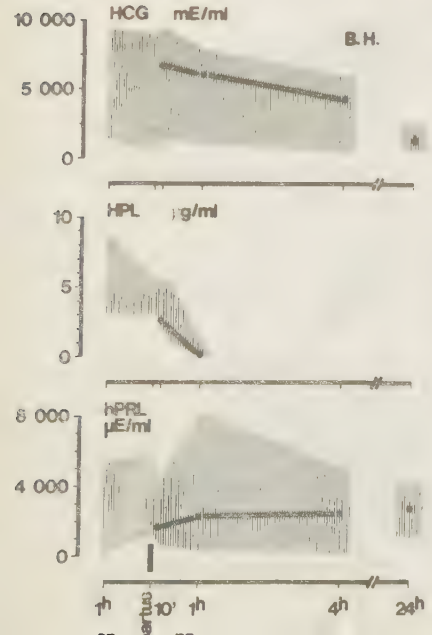


Abb. 24 / Pat. G.B., 30 Jahre

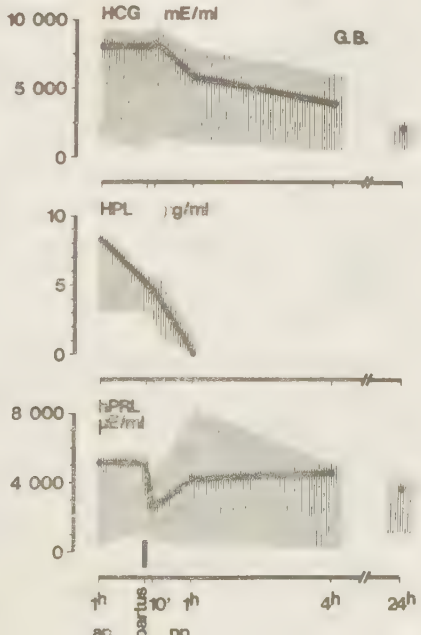


Abb. 25 / Pat. H.C., 24 Jahre

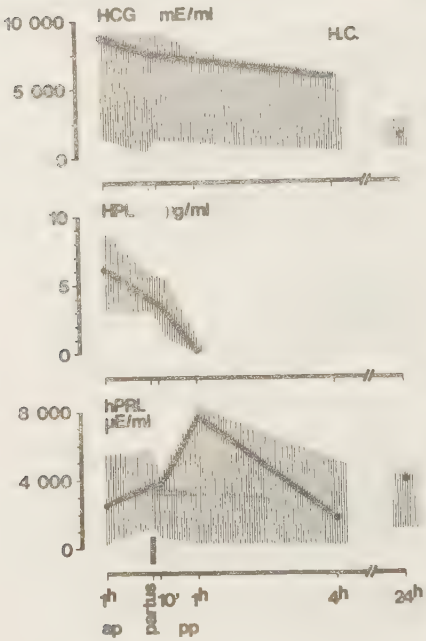


Abb. 26 / Pat. H.R., 33 Jahre

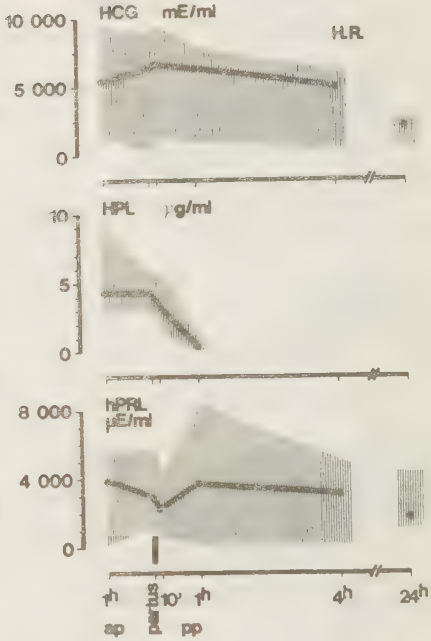


Abb. 27 / Pat. H.W., 30 Jahre

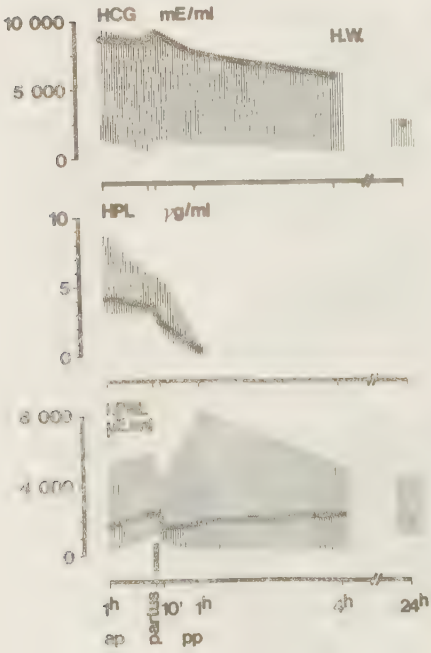


Abb. 28 / Pat. K.H., 32 Jahre

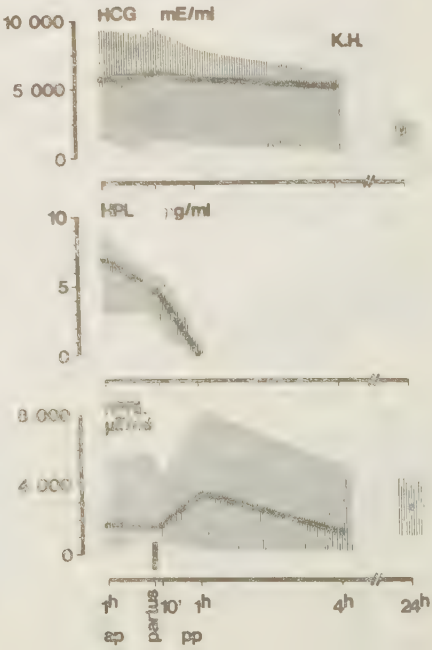


Abb. 29 / Pat. N.A., 25 Jahre

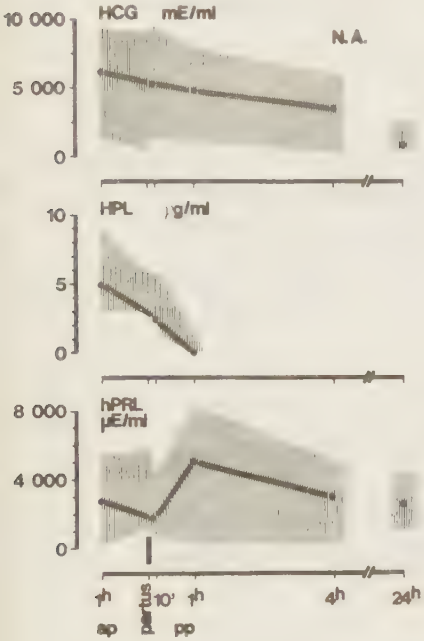
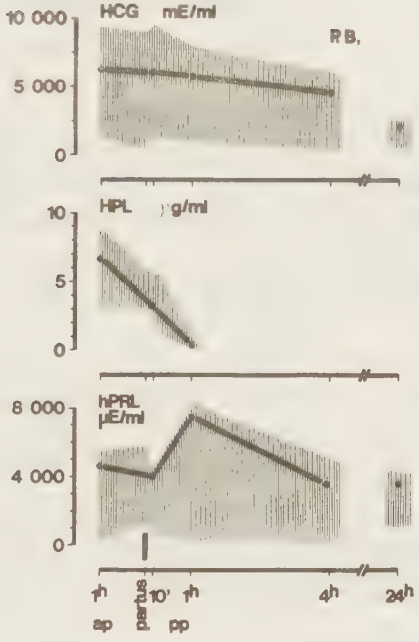


Abb. 30 / Pat. P.B., 30 Jahre



4.3. Verläufe der Serumkonzentrationen von HPL, HCG und hPRL während der Schwangerschaft und post partum bei 9 Patientinnen nach behandelter hyperprolaktinämischer Amenorrhoe

4.3.1 HPL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum

Sämtliche 9 Patientinnen zeigten in der Schwangerschaft und post partum HPL-Konzentrationen, die innerhalb des 2-s-Normbereiches lagen (Wertetabellen IV/VII).

4.3.2 HCG-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum

Alle in der Schwangerschaft und post partum gemessenen Werte liegen im 2-s-Bereich. Zu erwähnen bleibt, daß bei diesen Patientinnen die HCG-Konzentrationen häufig im unteren 2s-Teil gefunden wurden.
(siehe Wertetabelle VIII/XI)

4.3.3 hPRL-Verlauf während der Schwangerschaft und post partum

In fast allen Fällen unterscheidet sich der Prolaktinverlauf bei den mit CB 154 behandelten Patientinnen auffällig vom Hormonverlauf der Normalschwangerschaft.

Folgende Tabelle zeigt für jede Patientin (N = 9) die Schwangerschaftswochen, in denen hPRL-Werte in oder außerhalb des 2-s-Normbereiches lagen.

Tabelle F : hPRL-Konzentrationen während der SS bei den mit CB 154 behandelten Patientinnen

Name	Alter	para	Abb.	2-s-Normbereich innerhalb	2-s-Normbereich außerhalb
G.T.	29	I	31	8. - 38. SSW	-
H.M.	27	I	32	-	7. - 40. SSW
K.B.	33	I	33	19. - 31. SSW	10. - 18. SSW 32. - 41. SSW
M.E.	25	I	34	19. - 39. SSW	6. - 12. SSW
				Hypophysektomie in der 12. SSW	
M.I.	36	II	35	18. - 41. SSW	5. - 17. SSW
N.M.	31	I	36	23. - 40. SSW	5. - 22. SSW
P.B.	25	I	37	-	9. - 38. SSW
R.M.	40	I	-	Keine Daten über den SS-Verlauf!	
S.E.	38	II	38	13. - 30. SSW	5. - 12. SSW 30. - 41. SSW

Die Tabellen G und H geben einen Überblick zu den Prolaktinkonzentrationen im Zeitraum von 1 Stunde ap bis zum 7. Tag post partum.

Tabelle G : Prolaktinwerte (µE/ml) im Zeitraum von 1 Stunde ap bis 24 Stunden pp

Name	1^hap	partus	10´pp	1^hpp	4^hpp	24^hpp
G.T.	4 813	-	5 975	8 224	7 190	3 070
H.M.	10 440	10 300	11 420	9 534	9 450	9 513
M.I.	2 841	2 468	2 411	2 814	2 088	2 022
M.E.	2 816	3 036	3 047	3 399	3 300	3 069
N.M.	-	2 436	2 640	2 337	2 250	1 602
P.B.	16 302	15 378	16 170	14 454	15 700	15 700
K.B.	4 400	4 405	2 117	5 978	4 086	4 361
R.M.	7 350	-	8 650	-	8 550	8 530
S.E.	1 012	-	1 562	-	1 133	990

4 von 9 Probandinnen zeigen ebenfalls den auffälligen hPRL-Anstieg vom 10´pp- zum 1 Stunden-pp-Wert. 3 der 9 Patientinnen folgen diesem Verlauf nicht und bei zweien liegt keine vergleichende Blutabnahme vor.

Während des Wochenbettes (bis zum 7. Tag pp) fällt in 6 von 9 Fällen der hPRL-Spiegel auf Werte zwischen 40 - 70 % des jeweiligen 24^h-pp-Wertes ab. Bei 2 Probandinnen blieb die Konzentration unverändert. Die Mutter des verstorbenen Kindes kann in dieser Betrachtung wegen ihrer Entlassung am 4. Tag pp nicht berücksichtigt werden. Der prozentuale hPRL-Abfall post partum entspricht weitgehend dem bei normoprolaktinämischen Schwangerschaften, wenngleich die Ausgangswerte bei der Entbindung für die absolute Prolaktinkonzentration bestimmend bleiben.

Tabelle H : hPRL-Konzentrationen im Wochenbett (E/ml)
(2. - 7. Tag post partum)

Name	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag pp
G. T.	-	3 885	Entlassung, Kind am 2. Tag pp verstorben			
H. M.	-	8 207	-	5 640	-	6 804
M. I.	-	1 327	-	550	-	-
M. E.	-	2 860	-	2 343	-	2 112
N. M.	1 747	1 203	1 755	-	882	611
P. B.	-	13 002	17 490	12 474	-	15 128
K. B.	-	3 734	-	3 008	-	2 145
R. M.	-	8 750	-	8 150	-	8 480
S. E.	-	902	-	693	-	650

In den Abb. 31 - 38 sind die Verläufe von HPL, HCG und hPRL bei 8 Patientinnen während der Schwangerschaft dargestellt, während die Abb. 39 - 47 den Verlauf post partum von 9 Patientinnen zeigen.

4.3.4. Graphische Darstellung der Verläufe von HPL, HCG und hPRL während der Schwangerschaft (N = 8) und post partum (N = 9)

Abb. 31 / Pat. G.T.

29 Jahre

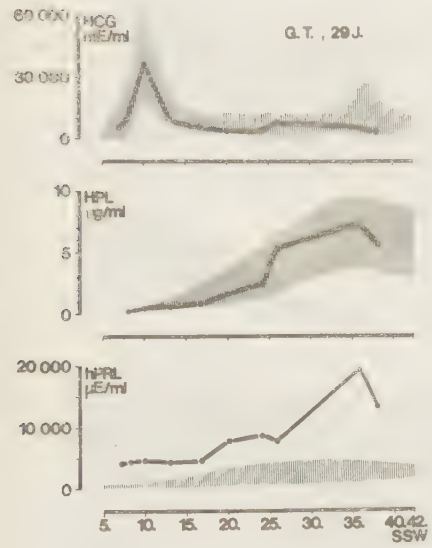


Abb. 32 / Pat. H.M.

27 Jahre

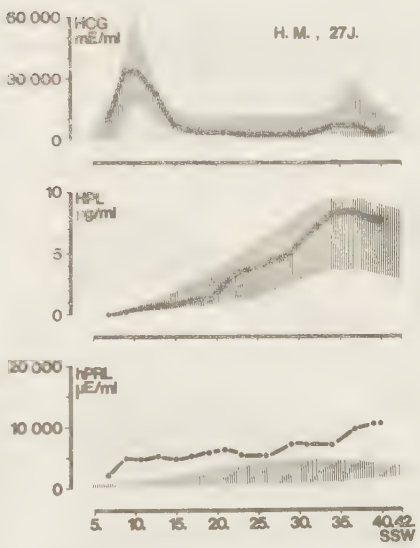


Abb. 33 / Pat. K.B.

33 Jahre

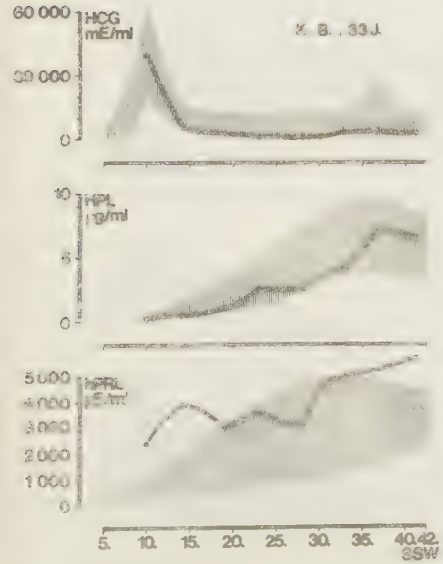


Abb. 34 / Pat. M.E.

25 Jahre

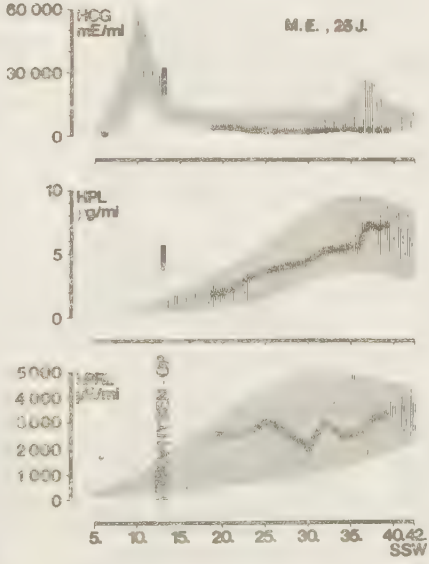


Abb. 35 / Pat. M.I.
36 Jahre

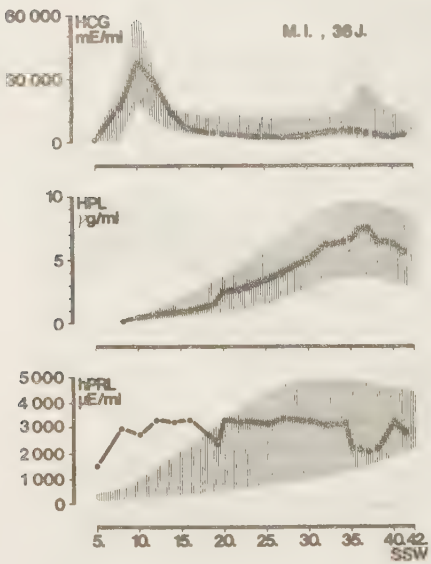


Abb. 36 / Pat. N.M.
31 Jahre

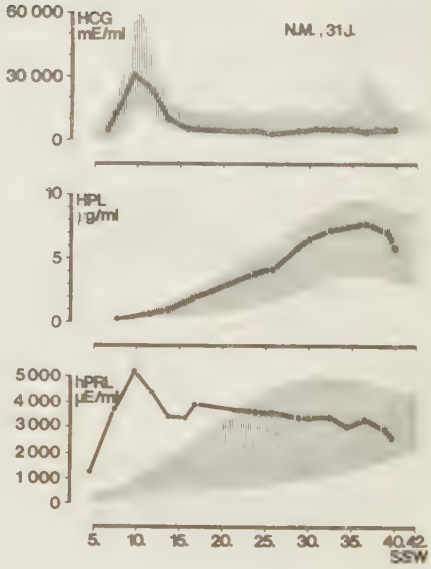


Abb. 37 / Pat. P.B.
25 Jahre

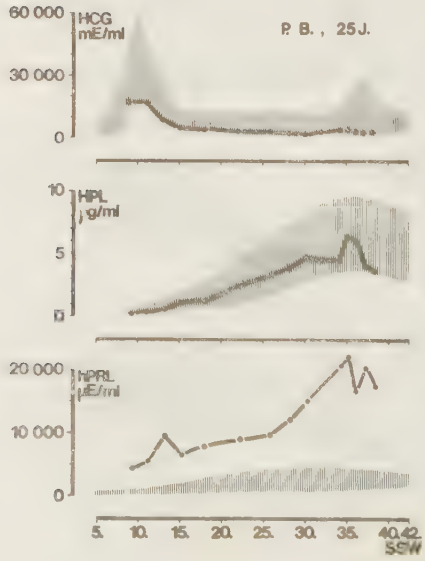


Abb. 38 / Pat. S.E.
38 Jahre

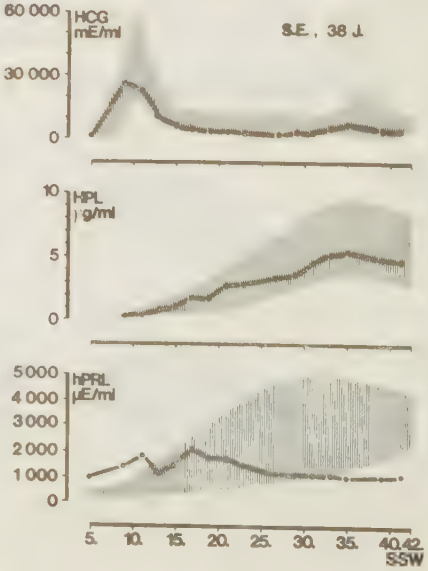


Abb. 39 / Pat. G.T., 29 Jahre

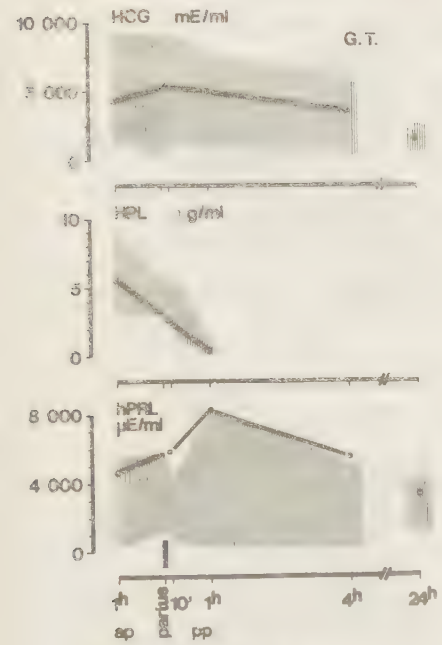


Abb. 40 / Pat. H.M., 27 Jahre

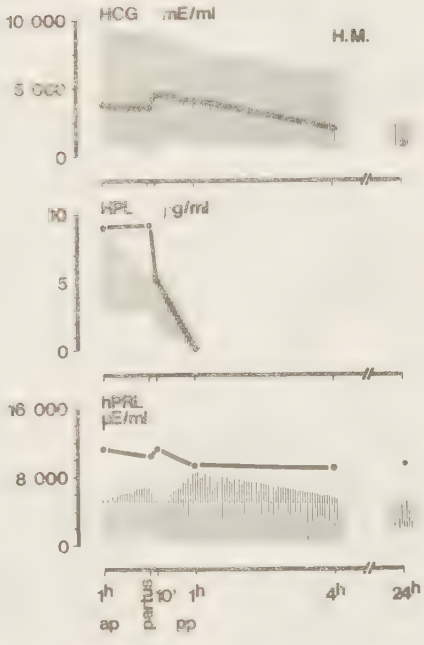


Abb. 41 / Pat. K.B., 33 Jahre

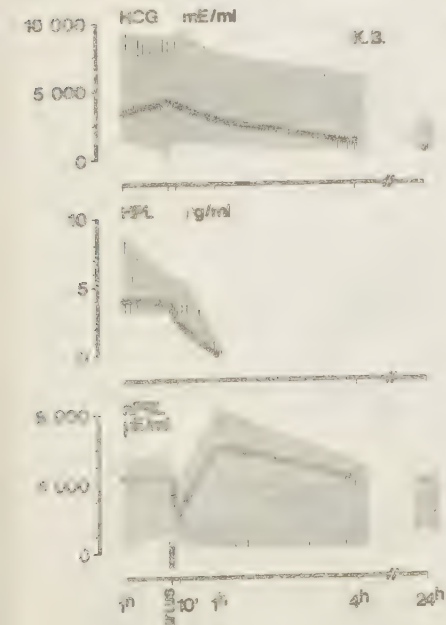


Abb. 42 / Pat. M.E., 25 Jahre

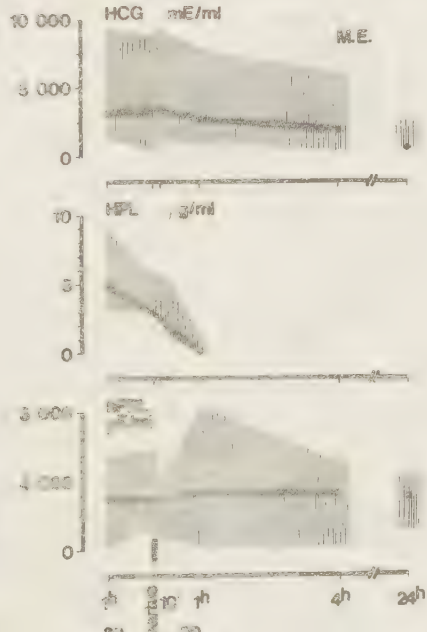


Abb. 43 / Pat. M.I., 36 Jahre

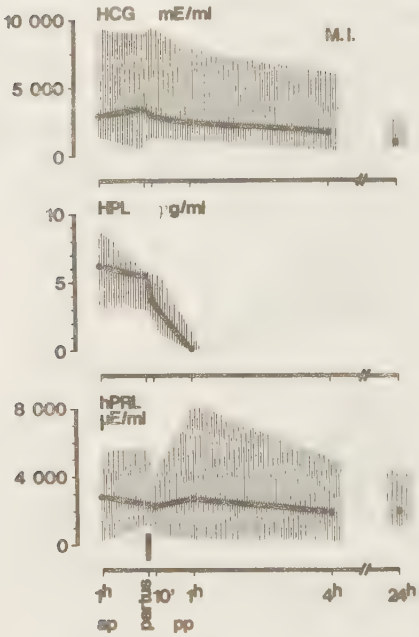


Abb. 44 / Pat. N.M., 31 Jahre

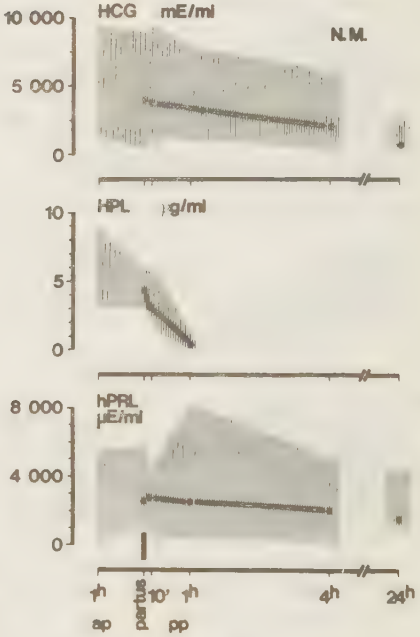


Abb. 45 / Pat. P.B., 25 Jahre

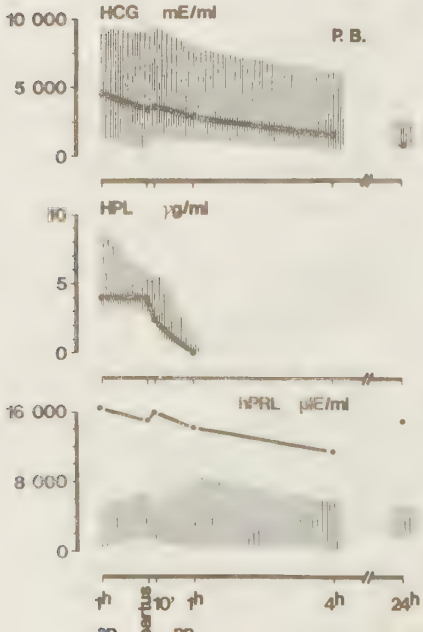


Abb. 46 / Pat. R.M., 40 Jahre

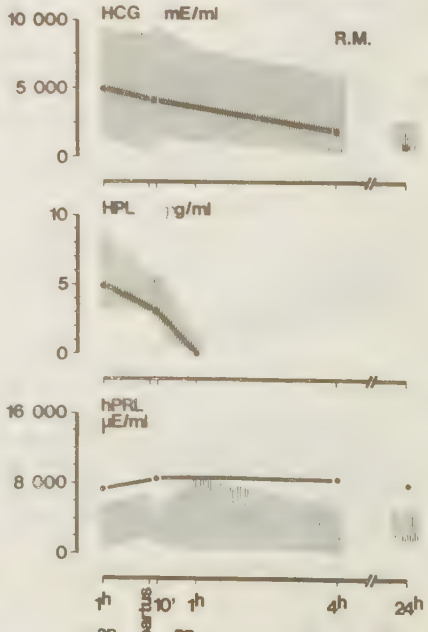
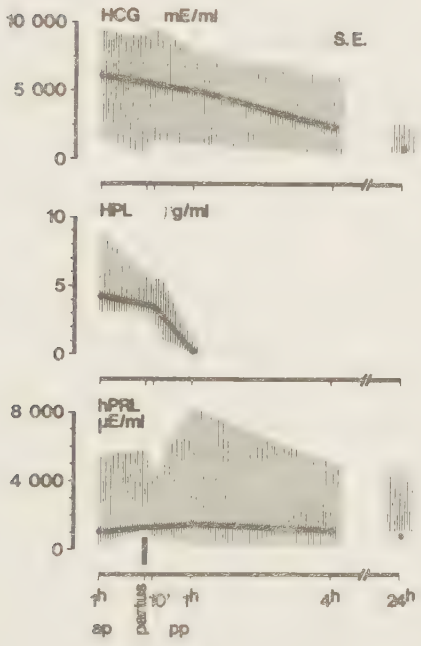


Abb. 47 / Pat. S.E.,
38 Jahre



4.4 Schwangerschaftsverlauf der Patientinnen aus beiden Vergleichsgruppen

4.4.1 Gruppe der Normalschwangerschaften

Pat.	Alter (Jahre)	para	Blutdruckbereiche syst./diast. (mm Hg)	Ödeme	KG (kg)
B.H.	30	I	100-125/ 60- 85	-	10,5
B.T.	29	I	100-120/ 60- 80	-	11,5
C.L.	25	I	95-120/ 60- 95	-	10,5
H.C.	24	II	95-125/ 60- 85	-	10,5
H.R.	33	II	110-155/ 60- 90	-	9,2
H.W.	30	I	100-125/ 60- 80	(+)	15,6
K.B.	29	II	110-120/ 65- 80	(+)	10,0
K.H.	32	I	90-120/ 60- 80	+	12,1
P.B.	30	IV	90-120/ 60- 90	-	9,0
S.E.	37	I	105-150/ 70-100	-	12,4
S.M.	25	I	100-125/ 60- 90	-	11,8

4.4.2 CB 154-Gruppe

G.T.	29	I	100-120/ 60- 80	-	4,4
H.M.	27	I	110-130/ 60- 80	+	13,7
K.B.	33	I	90-120/ 60- 80	+	11,0
M.E.	25	I	110-140/ 60- 80	+	18,8
M.I.	36	II	120-150/ 70- 90	+	9,8
N.M.	31	I	95-125/ 60- 80	+	9,2
P.B.	25	I	100-120/ 50- 80	-	7,0
R.M.	40	I	110-140/ 65-110	(+)	11,7
S.E.	38	II	90-115/ 50- 75	-	13,6

4.4.3 Ergebnis

Hinsichtlich der Blutdruckbereiche, der Gewichtsentwicklung in der Schwangerschaft und weiterer, hier nicht aufgeführter Parameter, zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen beiden Gruppen. Von 9 Patientinnen der CB 154-Gruppe entwickelten 6 massive Ödeme. Allerdings ließen sich weder eine Proteinurie noch ein Hypertonus nachweisen!

4.5 Vergleichende Betrachtung der Geburtsdaten in beiden Patientinnengruppen

Tabelle P : Daten zur Geburt / Daten der Neugeborenen

Daten der Mütter zur Geburt					Daten der Kinder			
Name	para	Alter (Jhr.)	Entbindung	Geburt SSW	Plazentagew. (g)	Geschlecht	Gewicht (g)	Länge (cm)
A.Ha.	I	27	vag.	40.	730	männl.	3 550	54
A.He.	II	37	vag.	41.	780	männl.	3 700	51
B.B.	II	38	vag.	39.	630	männl.	3 860	55
G.B.	I	30	vag.	39.	520	weibl.	3 400	51
H.R.	II	33	vag.	40.	630	weibl.	3 270	51
H.W.	I	30	sectio	42.	610	männl.	2 750	50
K.H.	I	32	vag.	40.	530	männl.	3 530	51
K.B.	II	29	vag.	40.	670	männl.	3 550	53
N.A.	III	25	vag.	36.	480-N	weibl.	2 280	47
P.B.	IV	30	vag.	38.	420	männl.	2 950	48
			Zwillings-SS		495	weibl.	2 440	48
S.E.	I	37	vag.	40.	600	weibl.	3 640	51
S.M.	I	25	vag.	42.	500	weibl.	3 390	51

Daten der Mütter zur Geburt					Daten der Kinder			
Name	para	Alter (Jhr.)	Entbind-dung	Geburt SSW	Plazen-tagew. (g)	Ge-schlecht	Gewicht (g)	Länge (cm)
CB 154-Gruppe								
G.T.	I	29	vag.	37.	400	männl.	2 280	47
H.M.	I	27	vag.	40.	600-N	männl.	3 770	54
K.B.	I	33	vag.	40.	630	männl.	3 700	54
M.E.	I	25	vag.	38.	620	männl.	3 300	50
M.I.	II	36	vag.	40.	610	weibl.	2 900	49
N.M.	I	31	vag.	40.	500-N	weibl.	3 110	50
P.B.	I	25	sectio	38.	580	männl.	2 080	51
R.M.	I	40	vag.	40.	560	weibl.	3 050	52
S.E.	II	38	sectio	38.	510	männl.	3 350	53

N- = Nebenplacenta

Zusammenfassend ist festzustellen, daß zwischen den Neugeborenen beider Vergleichsgruppen kein Unterschied des Gesundheitszustandes gefunden wurde. Die Untersuchung verschiedener Parameter (siehe Tabelle P) zeigte, daß weder in der Kindesentwicklung, im Geburtsverlauf, noch hinsichtlich des Reifezustandes auffällige Differenzen bestanden.

> Der Tod des Neugeborenen (Pat. G.T.) aus der CB 154-Gruppe ist auf eine "Sepsis mit Endotoxinschock", Herd: frische otitis media - zurückzuführen und steht in keinem Zusammenhang zu unserer Untersuchung. SEKTIONSPROTOKOLL-Nr. 300 des Pathologischen Instituts der Univ. München vom 17.05.1976 / Obduzent Dr. Laakso

Auffällig war jedoch, daß mit CB 154 behandelte Patientinnen während der Schwangerschaft vermehrt Symptome einer EPH-Gestose entwickelten. Aus dieser Beobachtung läßt sich ein Zusammenhang zwischen meist überdurchschnittlich hohen Prolaktinkonzentratio-

nen in der Schwangerschaft und dem gehäuften Auftreten der EPH-Symptomatik diskutieren.

5. DISKUSSION

Die spezifisch quantitative Bestimmung von Prolaktin (hPRL) aus dem menschlichen Serum ist seit 1971 möglich (HWANG, 35). Seither wurde die Bedeutung dieses Hormons für Zyklusstörungen in zunehmendem Maße erkannt. In der Hyperprolaktinämie fand man für die Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrome (AHUMADA-DEL CASTILLO-Syndrom, 1; CHIARI-FROMMEL-Syndrom, 14; FORBES-ALBRIGHT-Syndrom, 20) eine gemeinsame pathophysiologische Ursache (Übersicht siehe HORROBIN, 33).

Während die Rolle von Prolaktin für die Pathogenese dieser Störungen durch viele Untersuchungen (6, 24, 52, 67) gesichert ist, liegen keine ausreichenden Befunde über die Prolaktinsekretion in Normalschwangerschaften und über die hPRL-, HCG- und HPL-Konzentrationen in Schwangerschaften vor, die bei Patientinnen mit Hyperprolaktinämie induziert wurden.

Normalbereich für hPRL in der Schwangerschaft :

Die Produktion von Prolaktin in der Schwangerschaft erfolgt in den sog. Schwangerschaftszellen des HVL (ERDHEIM, 17; ROMEIS, 53). Mit Hilfe der Immunfluoreszenzmethode identifizierten HERBERT und HAYASHIDA (30) im Jahre 1970 die bis dahin nur histolo-

gisch beschriebenen Schwangerschaftszellen eindeutig als Prolaktinbildner. In der Literatur finden sich zwar übereinstimmend steigende Serumkonzentrationen für Prolaktin mit zunehmender Schwangerschaftsdauer, jedoch liegen die angegebenen Konzentrationen zum Entbindungstermin zwischen den 5-fachen (L'HERMITE, 43) und 17-fachen (TYSON, 63) der Ausgangskonzentrationen. Unsere Ergebnisse stimmen mit den von BISWAS und RODECK (5), SCHMIDT-GOLLWITZER (57) und SCHENKER (56) veröffentlichten überein. Danach erreicht die mittlere hPRL-Konzentration in der 38. SSW mit 128 ng/ml = 3 200 µE/ml ihr Maximum und beträgt ca. das 7-fache des Mittelwertes der 8. SSW (BISWAS und RODECK, 5).
Unser 2-s-Normbereich wurde aus 720 Einzelanalysen ermittelt. Bis zur 12. SSW bleibt die Prolaktinsekretion relativ unbeeinflußt ($<$ 1 000 µE/ml), erreicht in der 30. SSW einen Mittelwert von 3 000 $\pm$ 1 500 µE/ml und steigt im letzten Schwangerschaftsdrittel nur noch leicht auf 3 500 $\pm$ 1 500 µE/ml an.

Normalbereich für HPL in der Schwangerschaft :

HPL kann frühestens in der 6. bis 7. SSW im Serum nachgewiesen werden. Die Konzentrationen liegen in der 17. SSW um 1 000 ng/ml, in der 21. SSW bei 2 000 ng/ml, in der 27. SSW bei 3 000 ng/ml und ab der 30. SSW zwischen 4 000 und 6 500 ng/ml. Die Werte unseres, aus 820 Einzelanalysen ermittelten 2-s-Normbereiches, stimmen weitgehend mit den von GEIGER (27), LETCHWORTH (40) und SPELLACY (60) publizierten Ergebnissen überein.

Normalbereich für HCG in der Schwangerschaft :

Nach JAFFE (37) gelingt der erste HCG-Nachweis mit einem spezifischen RIA für HCG-ß-subunit bereits 8 bis 12 Tage post ovulationem. Hinsichtlich des HCG-Verlaufes in der Schwangerschaft entsprechen unsere Ergebnisse denen anderer Autoren (13, 51, 60). Im Intervall der 8. bis 12. SSW kommt es dabei zum Maximum mit einem Wert, der etwa das 10-fache der Konzentration außerhalb dieser Wochen beträgt.
Bis zur 20. SSW erfolgt ein langsamer Abfall, der in den restlichen Schwangerschaftswochen in einen fast horizontalen Kurvenverlauf übergeht.

Wie BRODY (9), MISHELL (45), PRANG und GEIGER (51), fanden auch wir zwischen der 31. und 38 SSW einen zweiten Peak im HCG-Verlauf, der für die Bestimmung mit einem spezifischen RIA für HCG-ß-subunit bisher umstritten war (VAITUKAITIS, 65).
Zum Entbindungstermin kam es zu erneutem HCG-Abfall.

Verläufe der hPRL-, HCG- und HPL-Konzentrationen im Serum von Patientinnen mit Normalschwangerschaften :

Die hPRL-, HCG- und HPL-Konzentrationen lagen bei allen Patientinnen während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes (N = 10) im ermittelten 2-s-Normbereich.

Postpartale Serumkonzentrationen von hPRL, HCG und HPL bei Patientinnen mit Normalschwangerschaften :

Eine Stunde post partum wurde bei den Kontrollpatientinnen signifikant höhere Prolaktinkonzentrationen gemessen als bei der Geburt und 10 Minuten pp . 4 Stunden pp war der Anstieg wieder ausgeglichen. Für diese Beobachtung existiert in der Literatur kein Hinweis. Wir deuten den Peak als Reaktion des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises auf den vorangegangenen Geburtsstreß (NOEL, 48).
Die hPRL-Konzentration im mütterlichen Serum betrug 1 Woche post partum noch 40-70 % des 4-Stunden-pp-Wertes. HWANG (34) spricht dagegen von 15 und BRUN DEL RE (11) von 30 Prozent des Mittelwertes gegen Ende der Schwangerschaft, während nach TYSON (63) zu diesem Zeitpunkt bereits Konzentrationen wie vor der Schwangerschaft bestehen. Da wir Wert darauf legten, daß die Patientinnen nach Möglichkeit stillten, könnten unsere höheren Werte durch eine durch den Saugreiz reflektorisch erhöhte Prolaktinsekretion erklärt werden (FRANTZ, 21). 3 Monate post partum wurden jedenfalls nach Normalschwangerschaften wieder normoprolaktinämische Serumkonzentrationen von weniger als 500 μE/ml erreicht.

Die Untersuchung der HCG-Elimination aus dem mütterlichen Serum post partum ergab eine 1. Halbwertszeit von 4-6 Stunden und eine 2. von 24 Stunden. Normalerweise kann 14 Tage pp in Serum und Urin kein HCG mehr nachgewiesen werden. Übereinstimmende Ergebnisse beschrieben GEIGER (26), JAFFE (37) und PRANG (51).

Die postpartale HPL-Elimination aus dem mütterlichen Serum ist bereits wenige Stunden nach der Plazentalösung beendet. 4 Stunden

post partum konnte mit der Phadebas^{R}-Methode (Erfassungsgrenze 25 ng/ml) kein HPL mehr nachgewiesen werden (PRANG, 27).

hPRL-, HCG- und HPL-Konzentrationen bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe :

Die HCG- und HPL-Konzentrationen lagen während der gesamten Schwangerschaft im 2-s-Normbereich.

Nach der Anamnese lassen sich die 9 Patientinnen in drei Gruppen einteilen :

a) Schwangerschaften nach selektiver Adenektomie mit postoperativer Prolaktinsuppression (N = 2)

Nach Absetzen von CB 154 bei positivem Pregnosticon^{R}-Test stiegen die hPRL-Konzentrationen sofort wieder in den postoperativen Bereich an.
In der 12. SSW erreichte die Pat. K.B. eine Prolaktinkonzentration von 3 200 µE/ml, die bis zum Entbindungstermin auf 6 000 µE/ml anstieg. 4 Wochen post partum lagen die hPRL-Konzentrationen um 3 500 µE/ml, wie vor Beginn der Schwangerschaft.
Bei der Patientin M.E. stieg die Prolaktinkonzentration nach Absetzen von CB 154 auf 2 000 µE/ml. In der Schwangerschaft kam es noch zu einem Anstieg auf 3 400 µE/ml. Somit lagen die Prolaktinkonzentrationen über weite Strecken der Schwangerschaft im Normbereich. Post partum erfolgte ein rascher Abfall auf Werte unter 1 500 µE/ml, die mit den prägraviden Konzentrationen vergleichbar waren.

b) Schwangerschaft bei nichtoperiertem, radiologisch nachgewiesenem Hypophysenadenom (N = 1)

Bei der Pat. P.B. stiegen die hPRL-Konzentrationen bis zur 12. SSW auf 8 000 µE/ml. Nach der 20. SSW kam es zu weiterem Anstieg, wobei zum Geburtstermin 17 000 µE/ml erreicht wurden. 3 Monate post partum blieben die hPRL-Konzentrationen auf 8 500 µE/ml erhöht. Damit konnte ein Adenomwachstum während der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden. Obwohl keine klinischen Symptome dafür auftraten, wurde die Patientin 4 Monate postpartal selektiv adenomektomiert.

c) Schwangerschaften bei Patientinnen mit hyperprolaktinämischer Amenorrhoe bei normaler sella turcica (N = 6)

Nach Absetzen von CB 154 bei positivem Pregnosticon^{R}-Test kam es in 4 Fällen zum steilen hPRL-Anstieg bis zur 15. SSW. Danach änderten sich die Prolaktinkonzentrationen bei 2 Patientinnen nur noch unwesentlich, während sie bei zwei anderen weiter anstiegen und zum Entbindungstermin 10 600 µE/ml (Pat. H.M.) bzw. 7 350 µE/ml (Pat. R.M.) erreichten. Die Prolaktinkonzentrationen der Pat. Sch.E. pendelten in der gesamten Schwangerschaft um 1 000 µE/ml. Die Ursache dieser "Sekretionsstarre" ist unklar.
3 Monate post partum lagen die hPRL-Konzentrationen der 6 Patientinnen in oder sogar unter dem Bereich, der vor der CB 154-Applikation bestand.
Besonders zu erwähnen bleibt der postpartale Prolaktinverlauf der Pat. N.M. . Hier normalisierte sich die Prolaktinsekretion nach 6 Monaten vollständig, sodaß spontane Ovulationen eintraten.

Die Patientin wurde ohne weitere Therapie zum zweitenmal schwanger.
Der Nachweis eines signifikanten Prolaktinanstieges im Zeitintervall von 10 min. pp bis 1 Stunde pp ließ sich bei den mit CB 154 behandelten Patientinnen nicht wiederholen.

Klinische Beobachtungen während der Schwangerschaft :

Bei der klinischen Betreuung und Überwachung fiel auf, daß 6 der 9 Patientinnen nach behandelter hyperprolaktinämischer Amenorrhoe in der Schwangerschaft Symptome einer EPH-Gestose entwickelten. Bereits HORROBIN (31) wies 1971 darauf hin, daß Prolaktin auch beim Menschen regulative Funktionen im Wasser- und Elektrolythaushalt ausüben könnte. Systematische Untersuchungen über eine mögliche osmoregulative Potenz von Prolaktin in der Schwangerschaft wurden noch nicht veröffentlicht. Bisherige Arbeiten von COLE (15), BUCKMAN (12) und HORROBIN (32) zeigen lediglich Einzelbeobachtungen voller Widersprüche. Die Frage der Kausalität blieb bisher unbeantwortet (BELLMANN, 2).
Für eine statistische Auswertung unserer Befunde war die Anzahl der untersuchten Fälle (N=9) zu gering.

Einfluß der CB 154-Behandlung auf den Feten :

Über teratogene Eigenschaften von 2-Br-α-Ergocriptin wurde bisher nichts bekannt (BESSER, 3; DEL POZO, 16; THORNER, 61).
In einer persönlichen Mitteilung berichtete DEL POZO 1977 über 342 Schwangerschaften, die nach Bromocriptinbehandlung eintraten, wobei ein Teil der Patientinnen vor Therapiebeginn normale Prolaktinkonzentrationen aufwies. In 287 Fällen (83,9%) kam es zu

regulären Geburten. Die Mißbildungsrate der geborenen Kinder lag bei 2,4 %, ein Wert, der ebenso wie die Spontanabortrate von 12,5 % in gleicher Häufigkeit bei Normalschwangerschaften auftritt (FUCHS, 25; EWERBECK, 18). Nach bisherigen Erkenntnissen gibt es also keine Hinweise für eine Teratogenese durch CB 154-Applikation.

Auch die 9 Kinder unserer Untersuchungsgruppe zeigten keine Mißbildungen oder sonstige Gesundheitsschäden.

3.3.2.4 Berechnung der Hormonkonzentrationen

3.3.2.4.1 0- und T-Wert

Bei jedem Ansatz wurden die unspezifische Aktivität, der T- und O-Wert bestimmt. Der Ausdruck O-Wert besagt maximale Bindung des Tracers durch den 1. AK, da kein markiertes Hormon zugesetzt wurde. In der Standardkurve wird dieser Wert als 100 % gesetzt. Mit dem T-Wert wird die unspezifische Bindung der Radioaktivität an Reaktionsgefäß und Bodensatz gemessen. In diesem Röhrchen fehlt der 1. AK, somit kann keine Antigen-Antikörper-Reaktion eintreten.

3.3.2.4.2 Mathematische Auswertung

Von den Aktivitätsraten des O-Wertes und der Einzelproben wird jeweils der T-Wert subtrahiert. Der Quotient beider Divisoren liefert die absolute Zählrate (X) der Probe.

$$X = \frac{B - N}{B_o - N} \times 100\ \%$$

B = Zählrate der Einzelprobe

B_o = " des O-Wertes

N = " des T-Wertes

X = Prozentwert der gebundenen Aktivität

Die Radioaktivität wurde mit einem automatischen Probenwechsler der Firma BERTHOLD & FRIESICKE (Gammaszint 5 300) gemessen.

3.3.3 PROLAKTIN (hPRL)

Die Markierung von hPRL wurde im Labor von Herrn PD Dr. von Werder, I. Med. Klinik der Univ. München, durchgeführt. Reinigung des markierten Hormons sowie der hPRL-RIA sind ausführlich bei K. v. WERDER (66) beschrieben.
Als 1. AK verwendeten wir den Kaninchen-AK (VLS 2) gegen gereinigtes Serum-hPRL eines Patienten mit Hypophysentumor (v. WERDER, 67).
Die Verdünnungsreihe des Schwangeren-Sammelserums, das am MRC-Standard 71/222 (Holly Hill, London) geeicht worden war, diente als Standard.
25 ng hPRL entsprechen dabei etwa 500 μE/ml.
Die Empfindlichkeit der Methode lag bei 30 μE/ml ($0 \pm 3s$).
Der VK interassay (Mittelwert 400 μE/ml) betrug 10,9 %, intraassay 5,2 %.
Der eingesetzte hPRL-AK zeigte keine Kreuzreaktion mit HCG, HPL oder LH.

3.3.3.1 Ansatzschema des hPRL-RIA

		PROBE	T-WERT	O-WERT
1. Tag	1. Antikörper	0.1	-	0.1
	Serum o. Eichlsg.	0.1	-	-
	Puffer	0.1	0.3	0.2
2. Tag	Tracerhormon 15-20 000 cpm	0.1	0.1	0.1
3. Tag		INKUBATION		
4. Tag	2. Antikörper	0.1	0.1	0.1
5. Tag	30´ Zentrifugieren bei 5 000 U/min. Absaugen des Überstandes Messung des Aktivitätsrückstandes mit dem γ-Zähler			

Anhang

Wertetabelle	I:	HPL (5. - 41. SSW)
"	II:	HCG "
"	III:	hPRL "
"	IV:	HPL-Konzentrationen während der Normalschwangerschaft/Pat.
"	V:	HCG- "
"	VI:	hPRL- "
"	VII:	HPL-Konzentrationen während der Schwangerschaft/ mit CB 154 behandelte Patientinnen
"	VIII:	HCG- "
"	IX:	hPRL- "
"	X:	HPL-Verlauf post partum/Pat.
"	XI:	HCG- "
"	XII:	hPRL- "

WERTETABELLE I: Pro SSW ermittelte Durchschnittswerte ($\bar{x}$) für HPL im Serum mit Standardabweichung (s) und dem Vertrauensbereich des Mittelwertes für 95 % Wahrscheinlichkeit.

SSW	n	$\bar{x}$ (γg/ml)	($\pm$)s (γg/ml)	Vertrauensbereich
5.	1	0	-	-
6.	4	0	-	-
7.	2	0,025	0,014	0,000 - 0,053
8.	7	0,084	0,078	0,072 - 0,240
9.	6	0,132	0,106	0,080 - 0,344
10.	13	0,148	0,104	0,061 - 0,357
11.	13	0,193	0,080	0,034 - 0,352
12.	17	0,505	0,424	0,344 - 1,354
13.	14	0,473	0,267	0,061 - 1,006
14.	19	0,660	0,257	0,147 - 1,174
15.	20	0,959	0,315	0,329 - 1,589
16.	21	1,082	0,426	0,229 - 1,934
17.	24	1,144	0,289	0,566 - 1,722
18.	23	1,460	0,500	0,459 - 2,459
19.	21	1,431	0,443	0,545 - 2,317
20.	24	1,973	0,639	0,694 - 3,251
21.	24	2,197	0,918	0,362 - 4,033
22.	23	2,416	1,080	0,254 - 4,576
23.	21	2,486	0,864	0,759 - 4,213
24.	21	2,707	0,699	1,310 - 4,104
25.	25	3,437	1,220	0,996 - 5,877
26.	23	4,148	1,554	1,040 - 7,255
27.	25	4,216	1,160	1,895 - 6,537
28.	24	4,440	0,906	2,628 - 6,251

SSW	n	$\bar{x}$ (µg/ml)	$(\pm)s$ (µg/ml)	Vertrauensbereich
29.	28	4,957	1,654	1,650 - 8,264
30.	27	4,785	1,038	2,708 - 6,862
31.	27	5,352	1,571	2,208 - 8,496
32.	25	5,588	1,636	2,315 - 8,861
33.	26	5,973	1,655	2,663 - 9,283
34.	26	6,065	1,808	2,448 - 9,682
35.	28	6,028	1,206	3,616 - 8,441
36.	30	6,520	1,394	3,732 - 9,308
37.	32	6,556	1,350	3,856 - 9,256
38.	28	6,425	1,165	4,094 - 8,756
39.	24	6,108	1,066	3,976 - 8,240
40.	35	6,229	1,587	3,055 - 9,402
41.	30	5,837	1,432	2,973 - 8,700
42.	26	5,815	1,437	2,941 - 8,690

WERTETABELLE II : Pro SSW ermittelte Durchschnittswerte ($\bar{x}$) für HCG im Serum mit Standardabweichung (s) und dem Vertrauensbereich des Mittelwertes für 95 % Wahrscheinlichkeit.

SSW	n	$\bar{x}$ (mE/ml)	($\pm$)s (mE/ml)	Vertrauensbereich
5.	1	610	-	-
6.	3	5 040	2 177	670 - 9 379
7.	3	7 156	4 776	271 - 16 707
8.	7	9 587	4 562	462 - 18 712
9.	7	14 518	3 892	6 735 - 22 302
10.	13	39 625	10 440	18 744 - 60 505
11.	14	29 748	8 840	12 068 - 47 430
12.	18	25 828	8 370	9 087 - 42 570
13.	14	15 717	4 370	6 978 - 24 455
14.	19	9 802	3 580	2 641 - 16 962
15.	10	7 824	2 127	3 570 - 12 078
16.	13	8 126	2 119	3 889 - 12 365
17.	9	7 350	2 642	2 066 - 12 633
18.	11	8 585	1 861	4 864 - 12 306
19.	10	8 766	1 800	5 155 - 12 357
20.	9	6 388	2 048	2 293 - 10 484
21.	10	7 132	1 863	3 407 - 10 585
22.	8	7 542	2 682	2 178 - 12 906
23.	10	5 182	2 470	240 - 10 123
24.	7	5 928	3 037	145 - 12 002
25.	9	5 295	3 066	100 - 11 428
26.	9	5 702	2 235	1 232 - 10 173
27.	10	4 617	2 496	86 - 9 614
28.	8	4 943	2 652	48 - 10 246
29.	10	6 182	2 935	312 - 12 050

SSW	n	$\bar{x}$ (mE/ml)	$(\pm)s$ (mE/ml)	Vertrauensbereich
30.	8	4 965	1 910	1 147 - 8 782
31.	8	7 897	3 222	1 454 - 14 340
32.	9	6 548	2 860	830 - 12 267
33.	8	5 563	1 970	1 624 - 9 502
34.	8	9 321	3 914	1 493 - 17 150
35.	10	7 720	2 932	1 856 - 13 584
36.	11	9 800	6 836	39 - 23 474
37.	8	10 225	8 494	68 - 27 212
38.	12	7 317	3 235	85 - 13 788
39.	10	7 850	4 970	208 - 17 798
40.	8	7 260	3 387	487 - 14 035
41.	9	6 835	2 503	1 828 - 11 842
42.	6	5 977	1 640	2 698 - 9 256

WERTETABELLE III : Pro SSW ermittelter Durchschnittswert ($\bar{x}$) für PROLAKTIN im Serum mit Standardabweichung (s) und dem Vertrauensbereich des Mittelwertes für 95 % Wahrscheinlichkeit

SSW	n	$\bar{x}$ (µIE/ml)	($\pm$) s (µIE/ml)	Vertrauensbereich
5.	1	-	-	-
6.	4	690	248	193 - 1 187
7.	4	645	244	157 - 1 133
8.	6	773	243	286 - 1 261
9.	6	652	280	92 - 1 213
10.	13	677	186	306 - 1 049
11.	13	661	266	130 - 1 192
12.	18	754	287	180 - 1 328
13.	13	928	299	329 - 1 526
14.	20	930	347	236 - 1 623
15.	21	1 168	423	321 - 2 015
16.	21	1 233	537	158 - 2 308
17.	19	1 662	610	443 - 2 882
18.	20	1 573	602	369 - 2 777
19.	24	2 100	700	699 - 3 501
20.	22	2 001	629	743 - 3 260
21.	20	2 200	805	590 - 3 810
22.	20	2 477	941	595 - 4 359
23.	18	2 329	933	463 - 4 195
24.	18	2 511	782	948 - 4 075
25.	21	2 594	825	944 - 4 244
26.	22	2 662	805	1 053 - 4 272
27.	23	2 965	919	1 127 - 4 803
28.	20	2 852	824	1 203 - 4 500
29.	21	2 867	757	1 353 - 4 381

SSW	n	$\bar{x}$ (µIE/ml)	(±) s (µIE/ml)	Vertrauensbereich
30.	20	3 475	742	1 992 - 4 959
31.	23	3 344	608	2 119 - 4 550
32.	20	3 236	737	1 761 - 4 711
33.	21	3 148	886	1 377 - 4 919
34.	24	2 967	810	1 347 - 4 586
35.	24	3 037	792	1 452 - 4 621
36.	31	3 268	847	1 573 - 4 963
37.	27	3 454	752	1 951 - 4 957
38.	24	3 374	593	2 188 - 4 559
39.	26	3 320	719	1 881 - 4 758
40.	34	3 223	569	2 085 - 4 361
41.	34	3 434	555	2 324 - 4 544

WERTETABELLE IV:

HPL-Konzentrationen (γg/ml) während der Schwangerschaft

SSW	Patientinnen (Normalkollektiv)									
	B.H.	B.T.	C.L.	H.C.	H.R.	H.W.	K.B.	K.H.	P.B.	S.E.
5.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	-	-	-	-	-	-	0,120	-	-	-
9.	-	0,440	-	-	-	-	0,160	-	-	-
10.	-	-	0,070	-	-	0,170	0,310	-	-	-
11.	-	-	-	0,290	-	-	0,380	-	-	-
12.	0,205	-	-	-	0,220	-	0,500	-	-	0,450
13.	-	-	1,0	0,620	-	-	0,555	-	-	-
14.	-	1,2	-	-	0,800	-	0,765	0,650	-	-
15.	1,19	-	-	1,1	-	1,1	-	-	-	0,946
16.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17.	-	1,3	1,2	1,3	-	-	-	1,1	-	1,2
18.	1,5	-	-	-	1,7	-	-	-	1,8	-
19.	-	1,7	1,1	1,3	-	1,4	-	-	-	1,9
20.	-	-	-	-	2,3	-	2,3	1,5	2,1	-
21.	-	1,7	-	-	-	2,0	-	-	-	2,2
22.	3,0	-	2,5	2,65	3,8	-	-	-	2,5	-
23.	-	2,4	-	-	-	2,1	-	2,2	-	3,4
24.	-	-	-	-	3,4	-	3,7	-	-	-
25.	3,8	-	2,9	-	-	2,5	-	3,5	-	4,7
26.	-	-	-	4,1	-	-	-	-	5,8	-
27.	3,8	4,0	-	-	4,3	3,6	-	5,4	-	-
28.	-	-	-	-	-	-	4,7	-	-	-
29.	6,2	-	4,0	-	-	3,7	-	-	-	5,3
30.	-	5,0	-	-	-	-	-	-	5,4	-
31.	-	-	-	-	5,5	4,0	-	-	-	6,2
32.	7,8	-	-	5,1	-	-	6,3	6,1	-	-
33.	-	5,4	-	-	-	4,7	-	-	7,2	6,0
34.	-	-	5,0	-	-	-	-	7,0	-	-
35.	-	-	-	-	5,8	5,2	-	-	7,6	6,5
36.	6,4	5,7	-	6,1	-	-	-	-	-	-
37.	-	-	-	-	4,35	-	8,3	-	-	6,0
38.	8,6	6,0	5,0	5,8	-	-	8,0	-	8,0	-
39.	-	-	-	6,2	4,10	5,6	-	7,4	-	5,85
40.	7,1	7,8	6,4	7,1	3,55	4,1	7,5	-	-	5,5
41.	-	-	-	5,7	-	4,0	-	-	-	-
42.	-	6,6	5,0	-	-	-	-	-	-	-

WERTETABELLE V:

HCG-Konzentrationen (mE/ml) während der Schwangerschaft

SSW	Patientinnen (Normalkollektiv)									
	B.H.	B.T.	C.L.	H.C.	H.R.	H.W.	K.B.	K.H.	P.B.	S.E.
5.	–	–	–	–	–	300	–	–	–	–
6.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
7.	–	–	–	–	–	4232	–	–	–	–
8.	–	–	–	–	–	–	15686	–	–	–
9.	–	12450	–	–	–	–	27675	–	–	–
10.	–	–	56100	–	–	16605	48405	–	–	–
11.	–	–	–	36040	–	20700	40216	–	–	–
12.	37100	–	22086	–	15620	–	35175	–	–	30797
13.	–	–	–	21080	–	–	28432	–	–	–
14.	–	17890	–	–	8270	–	16313	11432	–	–
15.	10000	–	–	10270	–	5076	–	–	–	7660
16.	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
17.	–	5400	12680	8890	–	–	–	10319	–	5940
18.	10600	–	–	–	8440	–	–	–	9250	–
19.	–	5700	9890	11160	–	5150	–	–	–	6365
20.	–	–	–	–	4970	–	7727	9625	6075	–
21.	–	5595	–	–	–	5227	–	–	–	5119
22.	10050	–	5640	11100	7270	–	–	–	6390	–
23.	–	4675	–	–	–	1076	–	8770	–	5805
24.	–	–	–	–	6450	–	5931	–	–	–
25.	11300	–	5720	–	–	1667	–	9095	–	4851
26.	–	–	–	6700	–	–	–	–	3485	–
27.	7450	5595	–	–	5450	1927	–	9775	–	–
28.	–	–	–	–	–	–	7114	–	–	–
29.	11160	–	5970	–	–	4534	–	–	–	7279
30.	–	5760	–	–	–	–	–	–	7360	–
31.	–	–	–	–	6410	2076	–	–	–	8844
32.	7450	–	–	5790	–	–	6350	12130	–	–
33.	–	9030	–	–	–	4858	–	–	7000	–
34.	–	–	5095	–	–	–	–	12544	–	–
35.	–	–	–	–	7410	3657	–	–	10570	8618
36.	7630	6000	–	7200		–	–	–	–	–
37.	–	–	–	–	6890	–	4066	–	–	5035
38.	10750	3245	7930	4980	–	–	4878	–	6690	–
39.	–	–	–	4390	5680	–	–	7621	–	4068
40.	11580	3110	5550	5360	4400	3555	5016	–	–	4764
41.	–	–	–	6300	–	3300	–	–	–	–
42.	–	3300	4380	–	–	–	–	–	–	–

WERTETABELLE VI :

hPRL-Konzentrationen (µE/ml) während der Schwangerschaft

SSW	Patientinnen (Normalkollektiv)									
	B.H.	B.T.	C.L.	H.C.	H.R.	H.W.	K.B.	K.H.	P.B.	S.E.
5.	—	—	—	—	—	505	—	—	—	—
6.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7.	—	—	—	—	—	860	—	—	—	—
8.	—	—	—	—	—	—	648	—	—	—
9.	—	830	—	—	—	—	539	—	—	—
10.	—	—	540	—	—	1180	684	—	—	—
11.	—	—	—	672	—	870	695	—	—	—
12.	489	—	—	—	555	—	1210	—	—	870
13.	—	—	1000	1287	—	—	825	—	—	—
14.	—	1243	—	—	675	—	1234	710	—	—
15.	1320	—	—	1111	—	1050	—	—	—	1200
16.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17.	—	2750	1671	2058	—	—	—	780	—	1975
18.	1610	—	—	—	740	—	—	—	2460	—
19.	—	3070	2652	2196	—	1760	—		—	2885
20.	—	—	—	—	1210	—	2057	1780	2200	—
21.	—	3586	—	—	—	3255	—	—	—	3730
22.	3660	—	2992	4367	1320	—	—	—	2000	—
23.	—	3014	—	—	—	2470	—	2475	—	3260
24.	—	—	—	—	1224	—	1661	—	—	—
25.	2480	—	3861	—	—	3080	—	2002	—	3124
26.	—	—	—	3686	—	—	—	—	2497	—
27.	3190	3036	—	—	1738	3300	—	1870	—	—
28.	—	—	—	—	—	—	2156	—	—	—
29.	2210	—	3450	—	—	3660	—	—	—	3685
30.	—	3828	—	—	—	—	—	—	3542	—
31.	—	—	—	—	2497	3349	—	—	—	2750
32.	2570	—	—	4059	—	—	2365	2150	—	—
33.	—	3800	—	—	—	3146	—	—	3047	2596
34.	—	—	3443	—	—	—	—	2332	—	—
35.	—	—	—	—	2500	2346	—	—	4103	2827
36.	2057	3773	—	3872	—	—	—	—	—	—
37.	—	—	—	—	2948	—	2750	—	—	4125
38.	4235	3223	3674	3102	—	—	2768	—	4643	—
39.	—	—	—	3729	2695	—	—	2057		2948
40.	2893	3200	3810	3773	2629	3575	2810			3179
41.		—	—	3113		1986				
42.		2830	4480							

WERTETABELLE VII :

HPL-Konzentrationen (γ g/ml) während der Schwangerschaft

SSW	Patientinnen (hyperprolaktinämische Amenorrhoen mit CB 154 behandelt)								
	G.T.	H.M.	K.B.	M.E.	M.I.	N.M.	P.B.	R.M.	S.E.
5.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.	0,180	0,080	-	-	-	-	-	-	-
8.	0,325	-	-	-	0,160	0,040	-	-	-
9.	-	0,180	-	-	-	-	0,090	-	0,075
10.	-	-	0,170	-	0,450	0,095	-	-	-
11.	0,510	0,420	-	-	-	-	0,180	-	0,205
12.	-	-	0,300	-	0,540	0,275	-	-	-
13.	0,470	0,610	-	-	-	-	0.450	-	0,850
14.	-	-	-	-	0,830	0,800	-	-	-
15.	-	0,830	0,505	-	-	-	1,1	-	1,0
16.	-	-	0,600	-	1,0	1,4	-	-	-
17.	0,760	1,1	-	-	-	1,8	-	-	1,6
18.	-	-	-	-	-	-	1,1	-	-
19.	-	1,2	1,1	1,9	1,6	-	-	Keine	1,7
20.	1,4	-	-	-	2,5	-	-	Werte	-
21.	-	2,2	1,7	2,1	-	-	-	wäh-	2,8
22.	-	-	-	-	2,6	-	2,3	rend	-
23.	-	3,4	2,7	3,2	-	-	-	der	2,9
24.	2,3	-	-	-	-	3,7	-	SS	-
25.	-	-	-	3,6	3,3	-	-	-	-
26.	4,9	4,3	2,7	-	-	3,9	-	-	-
27.	-	-	-	-	3,9	-	-	-	3,2
28.	-	-	2,9	-	-	-	3,7	-	-
29.	-	5.0	-	-	-	6,2	-	-	3,4
30.	-	-	3,4	4,2	5,0	6,4	4,6	-	-
31.	-	6,1	-	-	-	5,7	-	-	4,5
32.	-	-	-	5,3	6,1	-	4,2	-	-
33.	-	-	4,2	-	-	6,8	-	-	5,2
34.	-	8,1	-	5,4	5,4	-	4,2	-	-
35.	7,1	-	-	-	6,5	5,6	6,2	-	5,3
36.	-	-	-	5,4	7,2	-	6,0	-	-
37.	5,55	8,3	7,6	7,7	7,3	7,4	3,85	-	-
38.	-	-	-	7,35	6,3	6,8	3,50	-	-
39.	-	7,9	-	7,50	-	6,6	-	-	4,9
40.	-	9,7	-	-	5,7	5,45	-	-	4,8
41.	-	-	6,0	-	6,5	-	-	-	4,4
42.									

WERTETABELLE VIII :

HCG-Konzentrationen (mE/ml) während der Schwangerschaft

SSW	Patientinnen (hyperprolaktinämische Amenorrhoen mit CB 154 behandelt)								
	G.T.	H.M.	K.B.	M.E.	M.I.	N.M.	P.B.	R.M.	S.E.
5.	-	-	-	-	600	-	-	-	500
6.	-	-	-	230	-	-	-	-	-
7.	5220	9800	-	-	-	-	-	-	-
8.	8230	-	-	-	17170	12880	-	-	-
9.	-	34500	-	-	-	-	15090	-	25020
10.	-	-	39270	-	37080	28280	-	-	-
11.	35600	33950	-	Hyp	-	-	13400	-	23618
12.	-	-	22890	Op	30000	22284	-	-	-
13.	6000	26915	-	-	-	-	8300	-	8700
14.	-	-	6800	-	14250	7090	-	-	-
15.	-	6394	-	-	-	-	4830	-	5807
16.	-	-	4000	-	5890	3695	-	-	-
17.	6110	3530	-	-	-	-	-	-	3814
18.	-	-	-	-	-	-	2000	Keine	-
19.	-	3494	2110	2600	3780	3450	-	Werte	2713
20.	4000	-	-	-	3000	-	-	wäh-	-
21.	-	3621	2190	2075	-	-	-	rend	2938
22.	-	-	-	-	3130	-	1870	der	-
23.	-	3690	2320	1850	-	-	-	SS	2493
24.	3080	-	-	-	-	3750	-	-	-
25.	-	-	-	1690	2800	-	-	-	-
26.	9800	3167	2170	1800	-	2775	-	-	-
27.	-	-	-	-	2850	-	-	-	2698
28.	-	-	2100	-	-	-	2050	-	-
29.	-	2902	-	-	2923	-	-	-	3370
30.	-	-	2670	1460	3450	3550	1514	-	-
31.	-	5263	-	-	-	4326	-	-	3110
32.	-	-	-	2490	4950	-	2670	-	-
33.	-	-	4320	-	-	4096	-	-	5050
34.	-	6535	-	2780	5450	-	3500	-	-
35.	5900	-	-	-	5690	4824	3550	-	6423
36.	-	-	-	2700	5505	-	3000	-	-
37.	3920	6302	4690	2640	4500	3450	2120	-	-
38.	-	-	-	2500	4480	3796	2600	-	-
39.	-	3356	-	2450	-	3798	-	-	3800
40.	-	4450	-	-	2910	3800	-	-	4410
41.	-	-	2180	-	2800	-	-	-	4200
42.									

WERTETABELLE IX:

hPRL-Konzentrationen (μE/ml) während der Schwangerschaft

SSW	Patientinnen (hyperprolaktinämische Amenorrhoen mit CB 154 behandelt)								
	G.T.	H.M.	K.B.	M.E.	M.I.	N.M.	P.B.	R.M.	S.E.
5.	–	–	–	–	1507	1200	–	–	982
6.	–	–	–	1705	–	–	–	–	–
7.	1021	2183	–	–	–	–	–	–	–
8.	1188	–	–	–	2915	3800	–	–	–
9.	–	4977	–	–	–	–	4430	–	1470
10.	–	–	2376	–	2827	5520	–	–	–
11.	1045	4826	–	Hyp-	–	–	6040	–	1820
12.	–	–	3240	Op	3234	4190	–	–	–
13.	882	5324	–	–	–	–	9500	–	1150
14.	–	–	3900	–	3080	3290	–	–	–
15.	–	4744	–	–	–	–	6410	–	1386
16.	–	–	3780	–	2981	3278	–	–	–
17.	1133	5236	–	–	–	3828	–	–	2057
18.	–	–	–	–	–	–	7760	–	–
19.	–	5720	3020	2662	2431	–	–	–	1750
20.	1936	–	–	–	3014	–	–	–	–
21.	–	6424	3150	2590	3010	–	–	Keine	1782
22.	–	–	–	–	3069	–	8250	Werte	–
23.	–	5643	3435	2640	–	–	–	wäh -	1507
24.	2200	–	–	–	–	3498	–	rend	–
25.	–	–	–	3003	3014	–	–	der	–
26.	2050	5500	3080	3000	–	3423	–		–
27.	–	–	–	–	3388	–	–	SS	1210
28.	–	–	3060	–	–	–	11966		–
29.	–	7070	–	–	–	3330	–	–	1287
30.	–	–	4590	2024	3201	3380	14787	–	–
31.	–	7037	–	–	–	3525	–	–	1210
32.	–	–	–	2904	2871	–	15500	–	–
33.	–	–	5038	–	–	3212	–	–	1133
34.	–	6857	–	2442	2915	–	21080	–	–
35.	4809	–	–	–	2310	2940	23188	–	1111
36.	–	–	–	2552	2205	–	17422	–	–
37.	3381	9588	5412	2970	2200	3195	16170	–	–
38.		–	–	3212	2423	3003	16302	–	–
39.		10473	–	3388	–	2865		7350	1215
40.		10440	–		3274	2436		8000	1310
41.			5918		2841				1430
42.									

WERTETABELLE X: HPL-Verlauf post partum (γ g/ml)

	Patientinnen (Normalkollektiv)									
	A.H.	B.B.	B.H.	G.B.	H.C.	H.R.	H.W.	K.H.	N.A.	P.B.
1h ap	5,2	-	-	8,4	6,1	4,3	4,2	7,3	5,0	6,8
partus	-	4,1	-	5,2	-	4,4	3,6	-	-	-
10´ pp	3,1	3,65	3,5	4,7	3,6	3,5	2,3	4,7	2,3	3,3
1h pp	0,12	0,55	0,76	0,10	0,10	0,75	0,85	-	0,10	0,60
4h pp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24h pp	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

	Patientinnen (hyperprolaktinämische Amenorrhoen mit CB 154 behandelt)								
	G.T.	H.M.	K.B.	M.E.	M.I.	N.M.	P.B.	R.M.	S.E.
1h ap	5,5	8,9	3,9	4,9	6,5	-	3,9	5,0	4,1
partus	-	9,7	3,9	4,7	6,2	4,4	3,9	-	-
10´ pp	2,7	5,5	1.6	2,2	3,7	3,3	1,8	3,9	2,0
1h pp	0,60	0,50	0,10	0,30	0,30	0,85	0,25	-	-
4h pp	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24h pp	-	-	-	-	-	-	-	-	-

WERTETABELLE XI a: HCG-Verlauf post partum (mE/ml)

	Patientinnen (Normalkollektiv)									
	A.H.	B.B.	B.H.	G.B.	H.C.	H.R.	H.W.	K.H.	N.A.	P.B.
1h ap	6810	-	-	6691	2878	5482	8970	6027	8086	3406
partus	-	3727	-	6783	-	6298	8530	-	-	-
10´pp	5021	4102	-	7462	2460	6487	7850	6248	7174	3351
1h pp	3890	2621	5075	7459	2297	6341	6150	6208	6502	3136
4h pp	-	2391	-	5540	-	4916	5150	5100	-	2789
24h pp	1810	1091	1060	2462	951	2167	4020	2373	1432	1454
Wochenbett										
2. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Tag	530	443	647	1064	-	737	240	732	437	314
4. Tag	-	-	-	-	50	-	-	-	-	-
5. Tag	41	160	185	297	-	62	75	67	-	106
6. Tag	-	-	-	-	21	-	-	-	-	-
7. Tag	-	-	81	65	-	-	40	41	-	21

WERTETABELLE XI b: HCG-Verlauf post partum (mE/ml)

	Patientinnen (hyperprolaktinämische Amenorrhoen mit CB 154 behandelt)								
	G. T.	H. M.	K. B.	M. E.	M. I.	N. M.	P. B.	R. M.	S. E.
1h ap partus	4187	4273	3460	2760	2950	-	4600	5000	5730
10´ pp	-	-	4210	2685	3450	4000	3020	-	-
1h pp	5860	5100	3210	2162	3050	3900	3250	4190	5700
4h pp	5615	3927	2700	2070	2850	2140	2810	-	-
24h pp	3847	-	2050	2030	2400	1840	2425	2240	4800
Wochenbett	3616	2350	750	673	1350	1235	1600	-	1890
2. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Tag	693	385	300	215	250	260	300	700	380
4. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. Tag	-	78	195	56	90	78	105	140	145
6. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-

WERTETABELLE XII a : hPRL-Verlauf post partum (μE/ml)

	Patientinnen (Normalkollektiv)									
	A.H.	B.B.	B.H.	G.B.	H.C.	H.R.	H.W.	K.H.	N.A.	P.B.
1h ap	1793	-	-	5595	2497	4004	1668	1529	2772	4697
partus	-	4433	-	6149	-	3069	2646	-	-	-
10´ pp	3234	1866	1716	2700	3718	2266	1602	1595	1859	4048
1h pp	3795	1815	2376	5285	7722	3795	2016	3564	5169	7767
4h pp	-	1397	-	5571	1496	3190	2340	1309	-	3641
24h pp	3928	1804	2981	3646	4037	1771	1896	3102	2827	3729
Wochenbett										
2. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3. Tag	2992	2240	2838	1991	2797	2079	1272	3179	2805	3542
4. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5. Tag	3894	1560	1925	2480	1518	1726	1332	1848	-	1144
6. Tag	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7. Tag	-	-	1643	1584	1575	-	1135	2112	-	3278

WERTETABELLE XII b: hPRL-Verlauf post partum (μE/ml)

	Patientinnen (Hyperprolaktinämische Amenorrhoen mit CB 154 behandelt)								
	G. T.	H. M.	K. B.	M. E.	M. I.	N. M.	P. B.	R. M.	S. E.
1h ap partus	4813	9130	4405	2816	2841	-	16302	7350	1012
10´ pp	-	10300	4417	3036	2468	2436	15378	-	-
1h pp	5975	11420	2117	3047	2411	2640	16170	8650	-
4h pp	8224	9523	5978	3400	2814	2337	14454	-	1562
24h pp	5592	-	4086	3300	2088	2134	15708	-	1133
	3070	9513	4361	3069	2022	1602	15750	8530	990
Wochenbett									
2. Tag	-	-	-	-	-	1747	-	-	-
3. Tag	3885	8207	3734	2860	1327	1203	13002	8750	902
4. Tag	-	-	-	-	-	1755	17490	-	-
5. Tag	-	5640	3008	2343	550	-	12740	8150	693
6. Tag	-	-	-	-	-	882	-	-	-
7. Tag	-	6804	2145	2112	-	611	15128	8480	900

8. LITERATURVERZEICHNIS

(1) AHUMADA, J.C., E.B. DEL CASTILLO: Amenorrea y galactorrhea, Bol. Soc. gin. y obst. 11, 64 (1932)

(2) BELLMANN, O.: Prolactin in der Schwangerschaft und im Wochenbett - zur Sekretion, Regulation und Funktion Gynäkologe 10, 66 (1977)

(3) BESSER, G.M., L. PARKE, C.R.W. EDWARDS, J.A. FORSYTH, A.S. MC NEILLY: Galctorrhea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromo-ergocryptine Brit. med. J. III, 669 (1972)

(4) BESSER, G.M., C.H. MORTIMER: Hypothalamic regulatory hormones: a review J. clin. Path. 27, 173 (1974)

(5) BISWAS, S., C.H. RODECK: Plasma prolactin levels during pregnancy Brit. J. Obstet. Gynaec. 83, 683 (1976)

(6) BOHNET, H.G., H.G. DAHNLEIN, W. WUTTKE, H.P.G. SCHNEIDER: Hyperprolactinemic anovulatory syndrom J. clin. Endocr. Metab. 42, 132 (1976)

(7) BOYAR, R.M., S.M. KAPEN, J.W. FINKELSTEIN, M. PERLOW, J.F. SASSIN, E.D. FUKUSHIMA, L. HELLMANN: Hypothalamic - pituitary function in diverse hyperprolactinemic states J. clin. Invest. 53, 1588 (1974)

(8) BOYAR, R.M., J.W. FINKELSTEIN, S. KAPEN, L. HELLMANN: Twentyfour hour prolactin (PRL) secretory patterns during pregnancy J. clin. Endocr. 40, 1117 (1975)

(9) BRODY, S., G. CARLSTRÖM: Immuno-Assay of human chorionic gonadotropin in normal and pathologic pregnancy J. clin. Endocr. 22, 564 (1962)

(10) BRODY, S., A. KLOPPER, E. DICZFALUSY (Eds.) Foetus and Placenta Blackwell, Oxford p. 299 (1969)

(11) BRUN DEL RE, R., E. DEL POZO, P. DE GRANDI, H. FRIESEN, M. HINSELMANN, H. WYSS: Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-Ergocryptine (CB 154) A comparison with estrogen Obstet. Gynec. 41, 884 (1973)

(12) BUCKMAN, M.T., G.T. PEAKE, G. ROBERTSON: Hyperprolactinemia influences renal function in man Metabolism 25, 509 (1976)

(13) CANFIELD, R.E., F.J. MORGAN, S. KAMMERMAN, J.J. BELL, G.M. AGOSTO: Studies of human chorionic gonadotropin Rec. Prog. Horm. Res. 27, 121 (1971)

(14) CHIARI, J., C.BRAUN, J. SPAETH: Klinik der Geburtshilfe und Gynäkologie Erlangen: Enke (1852)

(15) COLE, E.N., D. EVERED, D.F. HORROBIN, M.S. MANKU, J.P. MTABAJI, B.A. NASAR: Is prolactin a fluid and electrolyte regulating hormone in man? J. Physiol. 252 , 54 P (1975)

(16) DEL POZO, E., A. DARRAGH, J. LANCRANJAN, D. EBELING, P. BURMEISTER, F. BÜHLER, P. MARBACH, P. BRAUN: Effect of bromocryptine on the endocrine system and fetal development Clin. Endocr. 6, Suppl. 478 (1975)

(17) ERDHEIM, J., STUMME, E.: Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse Beiträge Pathol. Anatomie 46, 1 (1909)

(18) EWERBECK, H.: Der Fetus - Pathologie in : Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. II, Hrsg.: KÄSER, O., FRIEDBERG, V., OBER, K.G., THOMSEN, K., ZANDER, J., p. 118 Stuttgart, Thieme (1967)

(19) FLÜCKIGER, E., H.R. WAGNER: 2-Brom-α-Ergokryptin: Beeinflussung von Fertilität und Laktation bei der Ratte Experientia 24, 1130 (1968)

(20) FORBES, A.P., P.H. HENNEMANN, G.C. GRISWOLD, F. ALBRIGHT: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH-comparison with acromegaly and normal lactation J. clin. Endocr. 14, 265 (1954)

(21) FRANTZ, A.G., D.L. KLEINBERG, G.L. NOEL: Studies on prolactin in man Recent Prog. Horm. Research 28, 527 (1972)

(22) FRIESEN, H.G.: Biosynthesis of placental protein and placental lactogen Acta endocr. 83, 744 (1968)

(23) FRIESEN, H.G., P. FOURNIER, P. DESJARDINS: Pituitary prolactin in pregnancy and normal and abnormal lactation Clin. Obstet. Gynec. 16, 25 (1973)

(24) FRIESEN, H.G., G. TOLLIS: The use of bromocryptine in the galactorrhea-amenorrhea syndromes: the canadian cooperative study Clin. Endocr. 6, Suppl. (1977)

(25) FUCHS, F., G. STAKEMANN: Die Fehlgeburt in Gynäkologie und Geburtshilfe Bd. I: Hrsg. KÄSER, O., FRIEDBERG, V., OBER, K.G., THOMSON, K., ZANDER, J. p 73 Stuttgart: Thieme 1969

(26) GEIGER, W., R. KAISER, P. FRANCHIMONT: Comperative radioimmunological determination of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, growth hormone and thyrotropin in foetal and maternal blood after delivery Acta endocr., (Kbh.) 62, 289 (1971)

(27) GEIGER, W.: Radioimmunological determinations of STH and HCS concentrations in various physiological fluids of mother and fetus during pregnancy Acta endocr. 68, 169 (1971)

(28) GREENWOOD, F.C., W.M. HUNTER, J.S. GLOVER: The preparation of ^{131}J-labelled growth hormone of high specific radioactivity Bioch. J. 89, 114 (1963)

(29) HALES, C.N., P.J. RANDLE: Immunoassay of insulin with insulin antibody precipitation Bioch. J. 88, 137 (1963)

(30) HERBERT, D.C., T. HAYASHIDA: Histologic identification and immunochemical studies of prolactin and growth hormone in the private pituitary gland Gen. comp. Endocr. 24, 381 (1974)

(31) HORROBIN, D.F., P.G. BURSTYN, I.J. LLOYD, N. DURKIN, A. LIPTON, K.L. MUIRURI: Actions of prolactin on human renal function Lancet II, 352 (1971)

(32) HORROBIN, D.F.: The possible role of prolactin in pre-eclampsia
Med. Hypotheses 1, 159 (1975)

(33) HORROBIN, D.F.: Prolactin Annual Research Reviews
Montreal: Eden Press (1976)

(34) HWANG, P., H. FRIESEN, J. HARDY, D. WILANSKY: Biosynthesis of human growth hormone and prolactin by normal pituitary glands and pituitary adenoma
J. clin. Endocr. Metab. 33, 1 (1971)

(35) HWANG, P., H. GUYDA, H. FRIESEN: A radioimmunoassay for human prolactin
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 1902 (1971)

(36) ITO, Y., K. HIGASHI: Studies on the prolactin-like substance in human placenta
II. Endocr. Jap. 8, 279 (1961)

(37) JAFFE, R.B., P.O. LEE, A.R. MIDGLEY: Serum gonadotropin before, at the inception of and following human pregnancy
J. clin. Endocr. 29, 1281 (1969)

(38) JAFFE, B.M., H.R. BEHRMANN (Eds.): Methods of Hormone Radioimmunoassay
Academic Press, New York/London (1974)

(39) JOSIMOVICH, J.B., J.A. MC LAREN: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to the pituitary growth hormone
Acta endocr. 71, 209 (1962)

(40) LETCHWORTH, A.T., R. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDOM, T. CHARD: A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotropin
J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw. 78, 535 (1971)

(41) LETCHWORTH, A.T., T. CHARD: Placental lactogen levels as a screening test for fetal distress an neonatal asphyxia Lance 1, 704 (1972)

(42) LEWIS, U.J., R.N.P. SINGH, B.K. SEAVEY: Problems in the purification of human prolactin In Prolactin and carcinogenesis: proceedings of the Fourth Tenovus Workshop, Cardiff, March 1972, edited by A.R.Boyns, K. Griffiths, p. 4, Cardiff: Alpha Omega Alpha 1972

(43) L´HERMITE, M., B. STAVRIC, C. ROBYN: Human pituitary prolactin during pregnancy and post partum as measurd in serum by a radioimmunoassay Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 159, 37 (1972)

(44) LI, C.H.: Recent knowledge of the chemistry of lactogenic hormones in: Wolstenholme-Knight: Lactogenic Hormones Ch. Livingstone, Edinburgh-London (1972)

(45) MISHELL, D.R.jur., L. WIDE, C.A. GEMZELL: Immunologic determination of human chorionic gonadotropin in serum J. clin. Endocr. 23, 125 (1963)

(46) MORGAN, C.R., A. LAZAROW, PH. D. MINNEAPOLIS: Immunoassay of insulin: Two antibody system. Plasma insulin levels of normal, subdiabetic and diabetic rats Diabetes 12, 115 (1963)

(47) NIALL, H., G. TREGEAR: The chemistry of human lactogenec hormones in: Prolactin and carcinogenesis Eds. A.R. BOYNS, K. GRIFFITHS Alpha Omega Publishing, Cardiff 1972

(48) NOEL, G.L., H.K. SUH, J.G. STONE, A.G. FRANTZ: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress J. Clin. Endocr. 35, 840 (1972)

(49) PAVLOU, C., T. CHARD, A.T. LETCHWORTH: Circulating levels of the human chorionic somatommamotrophin in late pregnancy: Disappearance from the circulation after delivery, variation during labour, and circadian variation. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 79, 629 (1972)

(50) PORTER, J.C.: Hormonal regulation of breast development and activity J. invest. Dermat. 63, 85 (1974)

(51) PRANG, R.A.: Radioimmunologische Bestimmung von HCG und HPL in Serum und Urin während der Schwangerschaft und post partum unter besonderer Berücksichtigung der renalen Hormon-Clearance Doktorarbeit/ I. Univ.-Frauenklinik München (1973)

(52) RJOSK, H.K., K. VON WERDER, R. FAHLBUSCH: Hyperprolactinämische Amenorrhoe Geburtsh. Frauenheilk. 36, 575 (1976)

(53) ROMEIS, B.: Die Hypophyse - Handbuch der mikrosk. Anatomie VI/3, 203 Springer 1940

(54) SAXENA, B.N., S. REFETOFF, K. EMERSON JR., H.A. SELENKOW: A rapid radioimmunoassay for human placental lactogen. Application to normal an pathologic pregnancies Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 874, (1968)

(55) SAXENA, B.N.: Protein-Polypeptide hormones of the human placenta Vitamines and Hormones 29, 96 (1971)

(56) SCHENKER, J.G., M. BEN-DAVID, W.Z. POLISHUK: Prolactin in normal pregnancy: relationship of maternal, fetal, and amniotic fluid levels Amer. J. Obstet. Gyn. 123, 834 (1975)

(57) SCHMIDT-GOLLWITZER, M., B.B. SAXENA: Radioimmunoassay of human prolactin (hPRL) Acta endocr. (Kbh.) 80, 834 (1975)

(58) SPELLACY, W.N., W.P. COHEN, K.L. CARLSON: Human placental lactogen levels as a measure of placental function Amer. U. Obst. Gyn. 97, 560 (1967)

(59) SPELLACY, W.N., W.C. BUHI, S.A. BIRK: Human growth hormone and placental lactogen levels in mid-pregnancy and late post partum Obstet. and Gynec. 36, 238 (1970)

(60) SPELLACY, W.N., W.C. BUHI, J.D. SCHRAM, S.A. BIRK, S.A. Mc CREARY: Control of human chorionic somatomammotropin levels during pregnancy J. Obstet. Gynec. 37, 567 (1971)

(61) THORNER, M.O., G.M. BESSER, A. JONES, J. DACIE, A.E. JONES: Bromocryptine treatment of femal infertility: report of 13 pregnancies Brit. med. J. IV, 694 (1975)

(62) TURKINGTON, R.W., W.L. FRANTZ, G.C. MAJUNDER: Effector-receptor relations in the action of prolactin in Human Prolactin, edited by J.L. PASTEELS, D. ROBYN, p. 24, Amsterdam: Excerpta Medica 1973

(63) TYSON, J.E., P. HWANG, H. GUYDA, H. FRIESEN: Studies of prolactin secretion in human pregnancy Amer. J. Obst. Gyn. 113, 14 (1972)

(64) TYSON, J.E., M. KHOJANDER, J. HUTH, B. ANDREASSEN: The influence of prolactin secretion on human lactation J. clin. Endocr. 40, 764 (1975a)

(65) VAITUKAITIS, J.L.: Endocrinology of Pregnancy second edition FUCHS, KLOPPERS (Eds.) Hagerstown: Harper & Row p 63 (1977)

(66) WERDER, K. VON: Wachstumshormone und Prolactinsekretion des Menschen Urban & Schwarzenberg manuscript S. 32 (1975)

(67) WERDER, K. VON, R. FAHLBUSCH, R. LANDGRAF, C.R. DICKARDT, H.K. RJOSK, P.C. SCRIBA: Medical therapy of hyperprolactinemia associated with pituitary tumors. In: R. FAHLBUSCH und K. VON WERDER (Hrsg.): Proceedings of the European Workshop on Treatment of Pituitary Adenomas Stuttgart: Thieme (1977)

(68) YALOW, R.S., S.A. BERSON: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man J. clin. Invest. 39, 1157 (1960)

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Dr. H.-K. Rjosk im Proteo-Hormonlabor der I. Universitäts-Frauenklinik (Leiter Prof. Dr. J. Zander) in der Zeit von Mai 1975 bis März 1977 durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. J. Zander bin ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes in der Klinik zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. K. Holzmann danke ich für sein wohlwollendes Interesse an der Arbeit und die Übernahme des Referates.

Für die Überlassung des Themas sowie für wertvolle Ratschläge und kritische Diskussionen danke ich insbesondere Herrn Dr. H.-K. Rjosk.

Frau E. Hoffmann sage ich Dank für Ihre stets freundliche und intensive Einführung in die nuklearmedizinische Arbeitsmethodik.

Außerdem gilt mein Dank der Fotografin Frau B. Mair-Wellner für die engagierte graphische Mitgestaltung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 21. September 1948 wurde ich als einziges Kind des Metzgers Johann Huber und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Leiteritz, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1954 bis 1960 und dreijährigem Aufbauzug begann ich eine Lehre als Chemielaborant am Anorgan. Institut der Universität München, die im Februar 1967 mit der Industrie- und Handelskammerprüfung endete.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich das Abendgymnasium für Berufstätige der Stadt München, wo ich im Juni 1970 das Abitur am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig ablegte.

Ab Juli 1970 bis Dezember 1971 leistete ich meinen Grundwehrdienst.

Im Wintersemester 1971 begann ich das Chemiestudium an der Universität München und wechselte im Sommersemester 1972 auf das Fach Humanmedizin. Ab September 1973 erhielt ich ein Stipendium der Friedrich-Ebert-Stiftung in Bonn. Nach zwei Semestern folgte das Vorphysikum (BOÄ), nach weiteren drei das Physikum (BOÄ). Die klinischen Semester sowie das Praktische Jahr absolvierte ich nach der neuen Studienordnung (ÄAppO). Im Mai 1978 bestand ich in München mit dem III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung das medizinische Staatsexamen.

München, im November 1978